

CRISTIANA CASTANHO DE ALMEIDA ROCCA

**Estudo controlado das funções executivas
no transtorno bipolar**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências**

Área de Concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Beny Lafer

SÃO PAULO

2006

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rocca, Cristiana Castanho de Almeida

Estudo controlado das funções executivas no transtorno bipolar / Cristiana
Castanho de Almeida Rocca. -- São Paulo, 2006.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Psiquiatria.

Área de concentração: Psiquiatria.

Orientador: Beny Lafer.

Descritores: 1.TRANSTORNO BIPOLAR 2.NEUROPSICOLOGIA/estatística
& dados numéricos 3.PSIQUIATRIA 4.TESTES NEUROPSICOLÓGICOS
5.TESTES DE INTELIGÊNCIA

USP/FM/SBD-109/06

Aos meus pais Walter e Nazareth,

pela oportunidade de educação desde os primórdios.

Ao meu marido Marcus,

pela compreensão, incentivo e apoio nesta jornada.

Ao meu orientador **Prof. Dr. Beny Lafer** pelas orientações e conhecimentos transmitidos durante o desenvolvimento deste trabalho.

A **Prof. Dra. Clarice Gorenstein** e ao **Prof. Dr. Valentim Gentil Filho**, pelo apoio na seleção dos participantes do grupo controle.

À Banca de Qualificação, composta pela **Prof. Dr.^a Clarice Gorenstein**, **Prof. Dr. Hélio Elkis** e **Dra. Márcia Gabriel da Silva Rego** pelas importantes sugestões e orientações.

À **Cândida Helena Pires de Camargo**, neuropsicóloga, pela inestimável contribuição e incentivo desde o início de minha carreira profissional.

Aos **pacientes e participantes do Grupo Controle** por gentilmente dedicarem parte de seu tempo à coleta de dados que permitiu este estudo.

Aos médicos do PROMAN, **Dr. Rodrigo Silva Dias**, **Dra. Karla Mathias de Almeida**, **Dra. Márcia Britto Macedo Soares**, **Dra. Renata Sayuri Tamada**, **Dra. Cilly Kluger Isller**, **Dra. Fernanda Piotto**, **Dr. José Antonio Amaral**, **Dra. Ângela Schwartzman** e **Dra. Lena Nabuco Abreu**, pela grande contribuição na avaliação clínica dos pacientes e pela amizade demonstrada durante todos estes anos.

À **Patrícia Lima, Maria Senhora de Brito, Rosangela Albuquerque**, secretárias que auxiliaram no agendamento dos pacientes e dos participantes do grupo controle.

À **Eliza S. Fukushima**, secretária da pós-graduação, pelo auxílio constante.

A todas as **psicólogas do Serviço de Psicologia e Neuropsicologia** do IPQ-HC-FMUSP, pelo auxílio, amizade e incentivo em muitas oportunidades.

À **FAPESP**, pelo apoio financeiro cedido a essa pesquisa.

Sumário

Lista de Siglas	vii
Lista de Quadros	viii
Lista de Tabelas	ix
Lista de Gráficos	xi
Resumo	xii
Summary	xiii
1. Introdução	02
2. Revisão Teórica	06
2.1. Transtorno Bipolar	07
2.1.1. Histórico e evolução do conceito	07
2.1.2. Aspectos clínicos e diagnósticos	10
2.1.2.1. Mania	10
2.1.2.2. Hipomania	12
2.1.2.3. Depressão	13
2.1.2.4. Estado Misto	13
2.2. Funções Executivas	15
2.2.1. Definição	15
2.2.2. Aspectos clínicos	15
2.2.3. Componentes básicos	18

2.2.4. Relação com memória de trabalho, esquema preparatório e controle inibitório	19
2.2.5. Habilidades sociais	23
2.2.6. Substrato neuroanatômico: os lobos frontais	25
2.2.6.1. Disfunções cognitivas decorrentes de alterações frontais.....	25
2.2.7. Importância do funcionamento executivo na vida prática	27
2.2.8. Avaliação das funções executivas	28
2.3. Alterações Cognitivas no Transtorno Bipolar: Déficits nas Funções Executivas	30
2.3.1. Diferenças entre déficits encontrados no transtorno depressivo unipolar versus bipolar	32
2.3.2. Relação entre déficits cognitivos e, presença e gravidade da sintomatologia na mania aguda e nos estados mistos	39
2.3.3. Diferenças entre os déficits cognitivos encontrados em pacientes portadores de transtorno bipolar e esquizofrenia.....	43
2.3.4. Presença de déficits cognitivos nos pacientes eutímicos comparados a controle normais.....	48
2.3.4.1. Processos mnésticos	48
2.3.4.2. Flexibilidade mental	51
2.3.4.3. Processos atencionais	53
2.3.4.4. Planejamento e capacidade para tomar decisões	55

2.3.4.5. Fluência verbal.....	56
2.3.4.6. Eficiência intelectual	57
2.3.5. Relação entre déficits cognitivos e curso do transtorno bipolar: número de internações, número e tipo de episódios pregressos e ocorrência de episódios psicóticos.....	65
2.3.6. Influência do uso de diferentes medicações estabilizadoras do humor na cognição.....	67
2.3.7. Limitações dos estudos	69
2.3.8. Em síntese	71
3. Objetivos e Hipóteses	73
3.1. Objetivo Geral	74
3.2. Objetivos Específicos	74
3.3. Hipóteses	75
4. Casuística e Métodos	76
4.1. Seleção de pacientes com transtorno bipolar	78
4.1.1. Critérios de inclusão	78
4. 1.2. Critérios de exclusão	78
4. 1.3. Avaliação clínica e instrumentos de avaliação para o grupo de pacientes	79
4.2. Seleção do grupo controle	80
4.2.1. Critérios de inclusão	80

4.2.2. Critérios de exclusão	80
4.2.3. Avaliação clínica e instrumentos de avaliação para o grupo controle	81
4.3. Casuística Final	82
4.4. Procedimentos	83
4.4.1. Procedimentos relacionados aos pacientes	83
4.4.2. Procedimentos relacionados aos controles	83
4.4.3. Procedimentos relacionados à participação dos pacientes e dos controles na avaliação neuropsicológica	84
4.5. Instrumentos Utilizados na Avaliação Neuropsicológica	85
4.5.1. Avaliação da esfera atencional	85
4.5.2. Avaliação da memória de trabalho	88
4.5.3. Processos de memória	89
4.5.4. Fluência Verbal	95
4.5.5. Flexibilidade mental	96
4.5.6. Planejamento	99
4.5.7. Análise de situações sociais e capacidade de julgamento e crítica	100
4.5.8. Avaliação das habilidades sociais	102
4.5.9. Eficiência intelectual	105

4.6. Ordem de Apresentação das Provas Neuropsicológicas	108
4.7. Análise Estatística	109
5. Resultados	111
5.1. Caracterização das amostras	112
5.2. Resultados das provas neuropsicológicas	114
5.2.1. Eficiência intelectual	114
5.2.2. Avaliação da esfera atencional	116
5.2.3. Índice de memória de trabalho	117
5.2.4. Processos de memória	118
5.2.5. Fluência verbal	121
5.2.6. Flexibilidade mental	123
5.2.7. Planejamento	124
5.2.8. Análise de situações sociais e capacidade de julgamento e crítica	125
5.2.9. Avaliação das habilidades sociais	125
5.3. Análise Multivariada (Regressão Logística) entre o Grupo de Pacientes e os Controles quanto às Variáveis Fluência Verbal (Escore Total) e Pontuação do IHS Total, Fator 3 e Fator 4	126
5.4. Análise entre as Variáveis Relacionadas à Doença e os Testes de Funções Executivas	127

6. Discussão	135
6.1. Resultado da prova que avaliou o nível intelectual	139
6.2. Resultados das provas neuropsicológicas	141
6.2.1. Medidas atencionais	141
6.2.2. Memória de trabalho e outros processos mnésticos	143
6.2.3. Fluência verbal	145
6.2.4. Flexibilidade mental	146
6.2.5. Capacidade de julgamento e crítica, e a análise de situações sociais	147
6.2.6. Habilidade para planejar	147
6.2.7. Avaliação das habilidades sociais	148
6.3. Análise multivariada	151
6.4. Associação entre as variáveis relacionadas ao curso da doença e o desempenho nos testes de funcionamento executivo	152
6.5. Limitações do estudo	154
6.6. Pesquisas futuras	156
7. Conclusão	158
8. Referências Bibliográficas	161

Siglas

CANTAB	<i>Neurocognitive Battery</i>
CERAD	<i>Consortion to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>
CPT	<i>Continuous Performance Test</i>
CVLT	<i>Califórnia Verbal Learning Test</i>
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed)</i>
IHS	Inventário de Habilidades Sociais
IPq – HC-	Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de
FMUSP	Medicina da Universidade de São Paulo
MMPI	<i>Minnesota Multiphasic Personality Inventory</i>
NART	<i>National Adult Reading Test</i>
PROMAN	Gupo de Assistência e Pesquisa em Transtorno Bipolar
WAIS-III	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition</i>
WAIS-R	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised</i>
WASI	<i>Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence</i>
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WMS-III	<i>Wechsler Memory Scale – Third Edition</i>
WMS-R	<i>Wechsler Memory Scale - Revised</i>
VCAT	<i>Verbal Concept Formation Test</i>

Lista de Quadros

Quadro 1	Modelo de Funcionamento Executivo proposto por Muriel Lezak (1995)	22
Quadro 2	Habilidades Sociais: subclasses e repertório	24

Lista de Tabelas

Tabela 1	Déficits cognitivos encontrados no Transtorno Depressivo Unipolar versus Bipolar	37
Tabela 2	Relação entre déficits cognitivos e sintomatologia na mania aguda e nos estados mistos	42
Tabela 3	Déficits cognitivos no Transtorno Bipolar e na Esquizofrenia	45
Tabela 4	Déficits cognitivos nos pacientes eufímicos em comparação a controles normais	59
Tabela 5	Perfil da amostra em escolaridade, idade e sexo	112
Tabela 6	Perfil do grupo de pacientes (N = 25) em relação ao número de internações, tempo de doença, presença de sintomas psicóticos e de comorbidades e pontuação nas escalas de humor (última aplicação) ...	113
Tabela 7	Perfil do grupo de pacientes em relação às medicações utilizadas no momento da avaliação	114
Tabela 8	Resultados obtidos na aplicação do WASI para caracterização da eficiência intelectual da amostra: grupo experimental e grupo controle	114
Tabela 9	Resultados brutos dos subtestes do WASI	115
Tabela 10	Resultados obtidos nas provas <i>Stroop Test</i> , <i>Trail Making Test</i> e Código	116

Tabela 11	Apresenta o índice de memória de trabalho, obtido pela soma da pontuação dos subtestes Span Espacial e Seqüência de Números / Letras	117
Tabela 12	Resultados das provas de memória verbal e visual para o grupo de pacientes e grupo controle	118
Tabela 13	Resultados da prova Fluência Verbal	121
Tabela 14	Resultados das provas de flexibilidade mental	123
Tabela 15	Resultados das provas de planejamento, gráfico (Figura de Rey) e prático (Cubos e Armar Objetos), para o grupo de pacientes e grupo controle	124
Tabela 16	Resultados das provas que avaliavam capacidade de julgamento e crítica, e análise de situação social	125
Tabela 17	Resultados em percentis dos fatores do Inventário de Habilidades Sociais	125
Tabela 18	Análise Multivariada: dados sobre as variáveis que permaneceram no modelo de análise.....	127
Tabela 19	Análise dos dados clínicos em relação às medidas de funções executivas utilizando o método t de Student	128
Tabela 20	Análise dos dados clínicos em relação às medidas de funções executivas utilizando a correlação de Pearson	131
Tabela 21	Resultado da regressão linear múltipla	133

Lista de Gráficos

Gráfico 1	Resultados parciais do teste Fluência Verbal	121
Gráfico 2	Resultados dos pacientes e do grupo controle no teste de Fluência Verbal	122

Resumo:

ROCCA C.C.A. Estudo controlado das funções executivas no transtorno bipolar [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 187p.

Introdução: A literatura científica sugere que pacientes com Transtorno Bipolar apresentam dificuldades cognitivas, que parecem persistir mesmo após remissão dos sintomas afetivos. Os déficits encontrados se localizam basicamente nas funções executivas, porém, em amostras de pacientes bipolares eutímicos os resultados são inconsistentes e uma possível justificativa para isto reside na característica do grupo avaliado em relação ao regime medicamentoso, tempo de doença, número de episódios e de internações. Objetivo: O presente estudo teve como proposta investigar o funcionamento executivo de forma ampla em um grupo de pacientes bipolares eutímicos, comparando os resultados obtidos a um grupo de sujeitos controles. Método: Foi utilizada uma bateria de provas neuropsicológicas com a finalidade de avaliar as funções atencionais, memória de trabalho, bem como outros processos mnésticos, flexibilidade mental, habilidade de planejamento, capacidade de análise de situações sociais e de julgamento e crítica. Incluiu-se ainda um questionário auto-aplicativo sobre as habilidades sociais, sendo este o primeiro estudo na literatura a realizar este tipo de comparação. Foram avaliados 25 pacientes e 31 controles. Os grupos foram bem pareados quanto ao gênero, idade, escolaridade e nível intelectual. Resultados: Na avaliação das funções executivas foi observada uma diferença significativa na prova de fluência verbal, com menor produtividade para o grupo de pacientes. Não foram verificadas diferenças entre os grupos nas demais provas aplicadas. Foi encontrada associação entre o número de internações e a presença de sintomas psicóticos com os escores das provas que recrutavam análise visuoespacial, planejamento, velocidade no processamento da informação, controle inibitório e capacidade de julgamento e crítica. Nas habilidades sociais, os pacientes bipolares pontuaram menos nos itens que avaliavam as habilidades de “conversação e desenvoltura social” e, “auto-exposição a desconhecidos e situações novas”. Conclusão: Dentre os componentes das funções executivas houve diferença apenas na prova de fluência verbal, resultado este consistente aos achados da literatura. Em desacordo com pesquisas anteriores, não encontramos diferenças entre os grupos nas seguintes funções cognitivas: atenção, memória, flexibilidade mental, planejamento e na capacidade de julgamento, crítica e análise de situações sociais. Em relação às habilidades sociais, os resultados sugerem um comportamento inibido e hipervigilante dos pacientes em relação ao meio ambiente nos períodos de eutímia quando comparados aos controles.

Descritores: transtorno bipolar, neuropsicologia, psiquiatria, testes neuropsicológicos, testes de inteligência.

Summary:

ROCCA C.C.A. Controlled Study of Executive Functions in Bipolar Disorder. [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 187p.

Introduction: The scientific literature suggests that patients with Bipolar Disorder present cognitive impairment, which seems to persist even after remission. The deficits are basically in the executive functions, however, in samples with euthymic bipolar patients, the results are inconsistent, and a possible explanation for this is the characteristic of the sample in relation to medication, duration of illness and number of hospitalizations. Objective: The present study had as primary objective the investigation of executive functioning in a comprehensive manner in a group of euthymic bipolar patients, comparing the results with a control group. Method: A battery of neuropsychological tests was used to assess attention, working memory and other memory process, mental flexibility, planning ability, judgment capacity and analysis of social situations. Furthermore we included a self-report questionnaire about social skills. This was the first study in the literature to undertake this comparison. Twenty five patients and 31 controls were assessed. Groups were matched as for the gender, age, education and intellectual level. Results: In the evaluation of executive functions a significant difference was observed in the verbal fluency, with a smaller productivity in the group of patients. Differences were not detected between the groups in the other tests. We found an association between the number of hospitalizations and the lifetime occurrence of psychotic symptoms, and the scores of the tests that required visuospatial analysis, information processing speed, planning, inhibitory control and capacity to express opinion about social events. Regarding social skills, bipolar patients scored less in the items that assessed "Conversation and social self-confidence" and "Self-exposition to unknown people and new situations". Conclusion: Among the components of the executive functions there was a difference only in the verbal fluency test, and this result is in accordance with the literature. In disagreement with previous descriptions, we did not find differences in attention, memory, mental flexibility, planning, judgment capacity, and analysis of social situations. In relation to social skills, the results suggest that bipolar patients showed an inhibited and hyper-attentive behavior in relation to the environment when compared to the controls.

Keywords: bipolar disorder, neuropsychology, psychiatry, neuropsychological tests, intelligence tests.

1. Introdução

1. Introdução

O Transtorno Bipolar é uma doença psiquiátrica grave, crônica, caracterizada pela recorrência de episódios de mania e depressão, os quais variam em intensidade, duração e frequência. Além dos episódios clássicos de mania, hipomania e depressão, há ainda aqueles mistos, ou seja, episódios nos quais ocorrem sintomas tanto característicos das fases de mania/hipomania como da depressão. A ocorrência de sintomas psicóticos tende a ser um indicador da gravidade do episódio nas diferentes fases da doença, bem como alta frequência destes episódios tende a ser frequentemente associada a cronicidade da doença (Goodwin e Jaminson, 1990; Kaplan *et al.*, 1997; Belmaker, 2004).

O risco de suicídio é de 15 % e a taxa de prevalência deste transtorno na população é de 3-5% (Kessler, 1997, Kessler *et al.*, 2005, Angst, 2003), sendo que para o Transtorno Bipolar Tipo I, quadro de interesse para esta pesquisa, a taxa de prevalência é de 1,2% (Kessler, 1997). Assim, considerando-se a prevalência, morbidade e mortalidade, o Transtorno Bipolar constitui um importante problema de saúde pública, comprometendo o desempenho social e ocupacional dos pacientes (Altshuler, 1993).

Pesquisas recentes sugerem que a sintomatologia clínica que caracteriza estes episódios interfere de maneira significativa no pensamento, na concentração e na memória, podendo ocasionar prejuízos no comportamento social e acadêmico (Martínez-Arán *et al.*, 2000).

Em relação às alterações na esfera cognitiva tem-se que, enquanto nos quadros de depressão é comum à ocorrência de queixa subjetiva sobre certa lentidão nos processos mentais, na mania e hipomania o que se observa é uma aceleração do pensamento, da atividade psicomotora e mesmo da fala, caracterizando em alguns pacientes a logorréia (Goodwin e Jaminson, 1990). Entretanto, embora se faça menção à lentidão ou à aceleração de algumas funções cognitivas, ainda não são claras a natureza e a extensão destas alterações, bem como a especificidade aos quadros de transtornos do humor. Além disto, ainda não está elucidado se na fase de eutimia, ou seja, quando o paciente se apresenta em remissão sintomatológica, às dificuldades cognitivas estão de fato, ausentes.

Desta forma, várias pesquisas têm sido realizadas visando à possibilidade de obter dados que possibilitem traçar a relação entre humor e cognição. O foco está na compreensão da relação entre déficits cognitivos, sintomatologia clínica e aos substratos neurobiológicos envolvidos nestes quadros.

Para esta empreitada, os pesquisadores fazem uso de baterias de provas cognitivas e se fundamentam nos pressupostos da Neuropsicologia, ciência interdisciplinar destinada a investigar correlações clinicopatológicas a respeito da expressão comportamental das disfunções cerebrais, com vistas tanto nas dificuldades como também nas capacidades cognitivas (Lezak, 1995; Rauch e Savage, 1998).

A Avaliação Neuropsicológica é realizada através de testes específicos que permitem, pela mensuração dos resultados e pela análise qualitativa do desempenho do paciente, associar os prejuízos observados no funcionamento cognitivo com possíveis disfunções cerebrais (Cunha, 2002; Lezak, 1995). Na área da pesquisa acadêmica, esta

avaliação tem fornecido dados importantes para análise das alterações cognitivas de diversos quadros neuropsiquiátricos (Lezak, 1995).

Todavia, para entender a sustentação teórica que fornece bases para a Neuropsicologia, é necessário mencionar a contribuição de Aleksandr Romanovich Luria (1966, 1984), neuropsicólogo russo, que dedicou sua carreira à investigação do sistema nervoso central e as possíveis formas de avaliar como as lesões ou alterações funcionais neste sistema se expressariam no comportamento.

Segundo Luria (1966, 1984), os processos mentais humanos são sistemas funcionais complexos que operam por meio da participação conjunta de grupos de estruturas cerebrais distintas as quais, por sua vez, realizam atividades específicas para a organização deste sistema. Seu pressuposto básico é que o cérebro pode ser concebido a partir de três unidades funcionais, cuja participação se torna necessária para qualquer tipo de atividade mental.

Em breves palavras, a primeira unidade compreende o sistema reticular e tem como função regular o tônus ou a vigília. A segunda unidade compreende os lobos parietais, occipitais e temporais, áreas responsáveis por obter, processar e armazenar as informações que chegam do mundo exterior. A terceira unidade, formada pelos lobos frontais, deve programar, regular e verificar a atividade mental (Luria, 1984).

No que tange à aplicação da Neuropsicologia no Transtorno Bipolar, um dos aspectos cognitivos mais analisados atualmente diz respeito às funções executivas, domínio cognitivo controlado pelo funcionamento das regiões frontais. Este interesse está pautado nos achados de vários estudos que têm enfatizado o comprometimento desta esfera em pacientes bipolares e da importância deste domínio cognitivo na

adaptação psicossocial. Paralelamente, há indícios sugestivos de que o comprometimento nas funções executivas ocorre mesmo nas fases de eutímia, sendo praticamente independente da alteração do humor (Martínez-Arán *et al.*, 2004b). Entretanto, ainda não é possível generalizar este dado, uma vez que não existem estudos conclusivos a este respeito.

As funções executivas se referem às capacidades para formular um objetivo, planejar, executar planos de modo eficiente, monitorizar-se e autocorrigir-se de um modo espontâneo e confiável (Lezak, 1995). Em termos gerais, o funcionamento intelectual e o executivo não podem ser concebidos como construções unitárias porque envolvem vários processos, os quais incluem também motivação, pensamento abstrato e formação de conceitos (Lovell e Starratt, 1996).

O modelo de funcionamento executivo escolhido para este trabalho é aquele traçado por Muriel Lezak (1995) e está descrito na revisão teórica. É também apresentado o resultado de um levantamento bibliográfico realizado nas principais bases de dados, como Medline, Lilacs, PubMed e ISI, selecionando-se o período de 1990 a 2005, sobre as alterações cognitivas encontradas em pacientes bipolares, com ênfase nos achados a respeito do comprometimento das funções executivas.

Esta revisão teórica tem por finalidade fundamentar os objetivos e hipóteses testadas nesta pesquisa, que possui como foco principal a verificação do funcionamento executivo em pacientes com Transtorno Bipolar na fase eutímica, comparando-os com um grupo controle composto por sujeitos sem alterações psiquiátricas.

2. Revisão Teórica

2. Revisão Teórica

O levantamento bibliográfico para a revisão teórica deste trabalho foi realizado através de consultas às principais bases de dados (*MedLine, Lilacs, PubMed e ISI*), bem como em livros nacionais e internacionais a respeito dos transtornos do humor.

Os temas apresentados a seguir perfazem um conjunto de descrições e conceitos que fornecem sustentação teórica para a presente pesquisa.

2.1. Transtorno Bipolar

2.1.1. Histórico e Evolução do Conceito

Relatos sobre episódios de mania e de depressão são bastante antigos ao longo da História. As descrições relacionadas à doença depressiva, e até mesmo sinais sugestivos de agitação e excitação podem ser encontradas nos escritos de Hipócrates (séc. IV aC) e do médico Areteu da Capadócia (séc. I dC).

Os primeiros escritos datam da civilização greco-romana e fazem referência a personagens bíblicos como o rei Saul, no Antigo Testamento. Saul era rei de Israel, foi um valente guerreiro, que lutou contra os filisteus com bravura e determinação. Porém, em alguns momentos, era acometido por uma profunda tristeza e invadido por

pensamentos de morte e tragédia. Tal mudança em seu modo ser e de agir, preocupava seus servos, que solicitavam a presença de Davi para tocar harpa, acalmando o estado de espírito do rei. Saul alternava períodos de melhora a outros de profundo tormento e, por não vislumbrar saída para esta situação, cometeu suicídio (Wang, 2002; Alcantara *et al.*, 2003).

Hipócrates, nos séculos IV e V aC, descreveu melancolia como uma condição associada à aversão a comida, desalento, abatimento, insônia, irritabilidade e inquietude. Para ele, o medo ou a depressão prolongada significavam melancolia. As doenças mentais seriam fenômenos derivados de um distúrbio humoral. Esta definição biológica, que permaneceu até o Renascimento, integrava a compreensão da saúde como o equilíbrio dos quatro humores: sangue, bile amarela, bile negra e fleuma; assim, todas as doenças seriam produto deste desequilíbrio, sendo que o aumento na quantidade de bile negra provocaria a melancolia e de bile amarela, a mania. A importância desta teoria consiste na substituição da superstição pela biologia (Alcantara *et al.*, 2003; Wang, 2002).

Areteu da Capadócia, que viveu no século I dC, concordava com a teoria apresentada por Hipócrates e ficou conhecido como o “*clínico da mania*”, por ter sugerido que ela seria o estágio final da melancolia (Alcantara *et al.*, 2003).

Na metade do século XIX, no ano de 1854, Jules Falret e J.F.Baillarger formularam duas descrições independentes, sendo que ambas apresentavam a idéia de que mania e depressão representariam diferentes manifestações de uma única doença denominada por eles como “*folie circulaire*” ou “*folie a doublé forme*”. Eles apresentaram relatos detalhados a respeito da alternância entre episódios de mania e de

melancolia, os quais seriam intercalados por períodos de lucidez. Estas descrições corresponderiam às primeiras concepções explícitas da doença maníaco-depressiva como uma entidade nosológica diferenciada (Kendell, 1993; Wang, 2002; Alcantara *et al.*, 2003).

Com a publicação do tratado de Kraepelin em 1899, a distinção entre a insanidade maníaco-depressiva e a “*dementia praecox*” passou a ser divulgada com grande aceitação. Para Kraepelin, a doença maníaco-depressiva se diferenciava da “*dementia praecox*” pelo curso episódico e o prognóstico mais favorável. Além disto, ele considerava que este quadro incluiria tanto pacientes que apresentassem episódios depressivos e/ou maníacos como aqueles que apresentassem sintomatologia mista. Seu raciocínio foi baseado na observação longitudinal de diversos casos (Kraepelin, 1921).

Leonhard (1957) descreveu detalhadamente as características clínicas das formas bipolar e monopolar da doença maníaco-depressiva, a partir do relato de 83 casos clínicos, confirmando-se a utilidade da distinção das formas unipolar e bipolar nos quadros de transtornos do humor.

Angst (1966) e Perris (1966) seguindo a proposta de Leonhard (1957) também se preocuparam em descrever as diferenças longitudinais entre pacientes unipolares e bipolares, o que fez com que o conceito sobre a doença maníaco-depressiva como entidade nosológica distinta fosse fortalecido.

2.1.2. Aspectos Clínicos e Diagnósticos

Atualmente, o diagnóstico de Transtornos do Humor reflete um grupo complexo de distúrbios que compartilham aspectos tais como: alteração patológica do estado do humor e alta taxa de recorrência, mas também diferem em outros aspectos importantes.

Os transtornos unipolares do humor se caracterizam por sintomas depressivos na ausência de história de humor elevado de forma patológica. No transtorno bipolar, a depressão se alterna ou se mistura com mania ou hipomania, sendo que os pacientes que apresentam apenas mania recorrente também recebem o diagnóstico de transtorno bipolar.

Sabe-se que, no Transtorno Bipolar, as oscilações do humor acompanham alterações nas funções vegetativas e cognitivas que se expressam no comportamento como um todo.

Com a finalidade de caracterizar os aspectos clínicos durante as diferentes fases de oscilação do humor, seguem-se algumas observações:

2.1.2.1. Mania

- **Humor:** O humor é caracterizado por sensação de euforia e aparente exuberância, bem como labilidade afetiva, a qual pode ser traduzida por intensa irritabilidade e até por demonstrações efusivas de raiva (Hamilton, 1980). A percepção deste estado psíquico por parte da própria pessoa não é clara e a negação do problema é algo freqüente. Esta dificuldade de crítica interfere nas decisões e escolhas, as quais são feitas baseadas em autoconfiança e otimismo exagerados (Almeida e Moreno, 2002).

- **Funções Vegetativas:** Ocorre uma diminuição da necessidade de sono e uma sensação de agitação interna. Há também um aumento do apetite, do consumo de álcool, cigarro e café, bem como da excitação sexual (Moreno e Moreno, 1994).

- **Comportamento:** A mania é descrita como um estado de engajamento aumentado em comportamento dirigido para um objetivo que é agradável, mas que possui um potencial óbvio de prejuízo. O comportamento maníaco é desorganizado e a atividade mental pode estar mais aumentada do que a atividade física. A este aumento da energia e da aceleração da atividade, é comum surgir também idéias de grandiosidade, pressão para falar (logorréia), diminuição da necessidade de sono, fuga de idéias, diminuição da capacidade atencional, bem como perda da inibição (Silverstone e Hunt, 1992).

- **Gravidade do Episódio:** Este quadro agrava-se na presença de sintomas psicóticos, quando as idéias de grandiosidade assumem características delirantes que podem colocar em risco a integridade física da pessoa, como no caso dos delírios persecutórios e das atitudes agressivas ou impulsivas (Goodwin e Jaminson, 1990). Carlson e Goodwin (1973) descreveram três estágios da mania, os quais poderiam progredir de uma hipomania leve a mania psicótica. A fase inicial da mania (estágio 1) é caracterizada por um aumento da atividade psicomotora, pela labilidade do humor, que pode ser eufórico e/ou irritável. Os pensamentos, embora ainda possam se manifestar de forma coerente tornam-se rápidos, expansivos e são marcados pelas idéias de grandiosidade e de autoconfiança exagerada. Há um aumento do interesse por temas sexuais ou religiosos, bem como aumento dos gastos e do consumo de cigarros ou do uso do telefone, dada a necessidade em falar. Muitos episódios progredem para o estágio 2, no qual o humor é marcado por aumento da disforia e dos sintomas depressivos, além de intensa

hostilidade, a qual ser expressa pelo comportamento explosivo. O pensamento perde a coerência e fica evidente a fuga de idéias, podendo inclusive ocorrer delírios. A atividade psicomotora se torna acelerada e o discurso se torna logorréico. No estágio 3, o humor é claramente disfórico, com sentimentos de pânico e desesperança. Alucinações, delírios, idéias de auto-referência e desorientação temporal e espacial são bastante comuns. A atividade psicomotora adquire características de intensa agitação. Este estágio apresenta como característica mais evidente a desorganização psicótica.

2.1.2.2. Hipomania

- **Humor:** Em geral, o paciente apresenta-se alegre e jocoso, demonstrando-se animado e otimista. Porém, esta agitação não interfere necessariamente na sua adaptação psicossocial (Angst, 1998).

- **Funções Vegetativas:** Assim como na mania na hipomania também é comum haver uma redução da necessidade de sono e um aumento da necessidade de contato social e sexual (Angst, 1998).

- **Comportamento:** A hipomania é considerada como uma mania mais leve em termos de sintomatologia, em virtude da ausência de sintomas psicóticos e de comprometimentos ocupacionais ou funcionais. De modo geral, o comumente relatado é um aumento na atividade mental, traduzido pela profusão de idéias, bem como certa agitação psicomotora, a qual tende a acompanhar uma sensação de autoconfiança exagerada, tagarelice e atitudes despreocupadas. Entretanto, estes aspectos podem eventualmente ser avaliados de forma positiva em decorrência da sensação subjetiva de bem-estar físico (Goodwin e Jaminson, 1990; Angst, 1998; Almeida e Moreno, 2002).

2.1.2.3. Depressão

- **Humor:** Melancolia, pessimismo e desesperança são as características prementes do humor depressivo, as quais podem cursar com irritabilidade, ansiedade, pânico e queixas somáticas variadas. Nos casos mais graves, pode ocorrer ideação suicida, acompanhada ou não por sintomas psicóticos (Goodwin e Jaminson, 1990; Almeida e Moreno, 2002).

- **Funções Vegetativas:** Hipersonia ou insônia são também freqüentes, contribuindo para sensação de fadiga e prejuízo do aspecto volitivo (Goodwin e Jaminson, 1990).

- **Comportamento:** É comum observar lentificação no pensamento e na atividade psicomotora, bem como dificuldade para se concentrar, raciocinar e tomar decisões. No entanto, em alguns casos, ocorre o inverso, ou seja, o que fica evidente é a agitação psicomotora, sendo que esta também pode coexistir com os sintomas de lentificação. A avaliação que o paciente faz do meio ambiente e de si mesmo tende a ser bastante negativa e se manifesta por idéias de menosvalia, inferioridade, fracasso, culpa e desesperança com o futuro. Tais sentimentos podem assumir proporções exageradas ou até mesmo delirantes, aumentando o risco de tentativas de suicídio (Almeida e Moreno, 2002).

2.1.2.4. Estado Misto

Na literatura, a descrição para estados mistos segue diferentes concepções, embora exista um consenso a respeito da consideração deste quadro como tendo o pior prognóstico, maior número de comorbidades e dificuldade no tratamento para os casos que apresentam estes estados (Schwartzmann e Lafer, 2004).

- **Humor:** De modo geral, os estados mistos se caracterizam pela presença simultânea de sintomas depressivos e maníacos (Goodwin e Jaminson, 1990; Almeida e Moreno, 2002), os quais acompanham intensa irritabilidade e manifestações agressivas (Freeman e McElroy, 1999). Os estados mistos apresentam de modo geral características relacionadas mais a disforia do que a euforia propriamente dita.

- **Funções Vegetativas:** O mais comum é se observar alterações do sono e mudança no comportamento sexual (Perugi *et al.*, 1997).

- **Comportamento:** Considerando que nos estados mistos coexistem os sintomas maníacos ou depressivos, o paciente pode apresentar tanto aceleração como lentificação do pensamento. Da mesma forma é possível observar certa agitação psicomotora, a qual pode estar associada a verbalizações que expressam desânimo (Perugi *et al.*, 1997).

2.2. Funções Executivas

2.2.1. Definição

Segundo Lezak (1995), o comportamento humano pode ser dividido em três dimensões fundamentais. A primeira corresponderia à inteligência, responsável pelo tratamento da informação. A segunda abrangeria a área das emoções, dos sentimentos e a motivação. Por fim, a terceira teria a função de fazer o gerenciamento destes outros sistemas funcionais sendo que, ao atuar diretamente sobre a emoção e o intelecto possibilitariam ao indivíduo manifestar comportamentos eficazes e adaptativos no meio ambiente. Esta última dimensão é composta pelas funções de controle, as quais são chamadas de funções executivas.

2.2.2. Aspectos Clínicos

Para Lezak (1995), as funções executivas se referem às capacidades de formular um objetivo, bem como planejar e executar ações eficientes para a realização deste, sendo extremamente necessárias a automonitorização e a capacidade de se autocorriger de um modo espontâneo e confiável. Estes aspectos capacitam a pessoa a engajar com eficiência e de modo independente um comportamento autodirigido a uma meta.

O termo "*funções executivas*" definiria assim, um processo cognitivo complexo, que envolve a coordenação de vários sub-processos para a realização a contento de uma meta. Neste sentido, este termo abrangeria vários processos cognitivos, não podendo ser definido como um conceito unitário (Elliott, 2003) e sim como um constructo

multidimensional, o qual incluiria: iniciativa, planejamento, capacidade para formular hipóteses, flexibilidade mental, habilidade para tomar decisões, regulação, julgamento crítico, utilização de feedback e autopercepção. Estes processos são necessários para um comportamento apropriado a um contexto (Salthouse *et al.*, 2003).

Desta forma, as funções executivas possibilitam ao indivíduo a solução de problemas novos, através da modificação do comportamento baseada em novas informações, do estabelecimento de estratégias e da sequenciação de ações complexas (Elliott, 2003).

Em uma recente revisão, Funahashi (2001) resumiu as funções executivas como “*o produto de operações coordenadas de vários processos para atingir uma meta particular de uma forma flexível. Esta coordenação flexível de sub-processos para atingir uma meta é responsabilidade dos sistemas de controle executivo. Quando estes sistemas falham, o comportamento se torna desadaptado e desinibido*”.

Segundo Baddeley (1998), as funções executivas representam, muito provavelmente, os aspectos mais complexos da cognição humana. Deve-se considerar que as funções executivas consistem aquelas capacidades que habilitam a pessoa no engajamento com sucesso em um comportamento independente, objetivo e automonitorado.

Com base nestes dados, é possível considerar que as funções executivas compreendem uma classe de atividades altamente sofisticadas, posto que capacitam o indivíduo ao desempenho de ações voluntárias, independentes, autônomas, auto-organizadas e orientadas para metas específicas. Em conjunto, englobam todos os processos responsáveis por focalizar, direcionar, regular, gerenciar e integrar funções

cognitivas, emoções e comportamentos, visando à realização de tarefas simples de rotina e também, principalmente, à solução ativa de problemas novos.

Essa coleção de funções reguladoras ou de gerenciamento abrange subdomínios específicos do comportamento, que incluem:

- a) gerar intenções (volição) e iniciar ações;
- b) selecionar alvos e inibir estímulos competitivos;
- c) planejar e prever meios de resolver problemas complexos;
- d) antecipar conseqüências e mudar as estratégias de modo flexível, quando necessário; e
- e) monitorar o comportamento passo a passo, comparando os resultados parciais com o plano original.

O sistema de controle executivo é responsável por recrutar e extrair informações de diversos outros sistemas cerebrais (perceptivo, lingüístico, mnemônico, emocional etc.).

A diferença básica entre as funções executivas e os outros aspectos cognitivos é que, nestas, o foco está no "como" uma pessoa realiza algo, seja na forma ou na qualidade do que faz. As demais funções cognitivas versam sobre "o quê" ou "quanto" uma pessoa sabe (Lezak, 1995).

O funcionamento executivo e mesmo o intelectual não pode ser concebido como fruto de construções unitárias mas, sim, envolvendo certo número de processos que incluem ainda motivação, pensamento abstrato e formação de conceitos (Lovell e Starratt, 1996).

2.2.3. Componentes Básicos

O funcionamento executivo pode ser compreendido através de quatro componentes básicos (Lezak, 1995; Saboya *et al.*, 2002):

1. Volição: compreendida como a capacidade para gerenciar comportamentos intencionais, formulando metas, o que requer motivação e autoconsciência.
2. Planejamento: a identificação e organização dos passos e elementos necessários para finalizar uma intenção ou alcançar uma meta envolvem um número considerável de capacidades. A pessoa deve ser capaz para conceitualizar mudanças das circunstâncias presentes, negociando objetivamente com o meio ambiente, o que requer pensamento abstrato. O planejador também deve poder avaliar as alternativas a fim de fazer escolhas adequadas para chegar a seu objetivo. Soma-se a este processo a necessidade de encadear idéias seqüenciais e hierárquicas, necessárias ao desenvolvimento de um esquema conceitual que possibilitará a realização do plano. Um bom controle dos impulsos, bem como raciocínio e memória intactas são necessários. Esta complexa atividade conceitual requer, também, a capacidade para sustentar a atenção. Pacientes que são incapazes para formar uma intenção realista também não podem planejar.

Tarefas que exigem planejamento requerem que o sujeito faça previsões a fim de reduzir ao mínimo o comportamento de tentativa e erro. As tarefas de tomada de decisão envolvem, ainda, planejamento ou estabelecimento de prioridades. Tais atividades são difíceis para pacientes com lesões do lobo frontal ou danos difusos no cérebro (Howieson e Lezak, 2006).

3. Ação propositiva: referente à capacidade de traduzir uma intenção ou plano em atividade útil. A transposição de uma intenção ou plano para a sua execução requer que a pessoa mantenha e ordene seqüências de comportamento de modo integrado e coordenado.
4. Desempenho efetivo, definido como a capacidade de automonitorização do comportamento e da ação.

Estes quatro componentes estão relacionados a, pelo menos, três funções básicas que interagem entre si e pertencem à esfera da cognição; são elas: a memória de trabalho, o esquema preparatório e o controle inibitório (Saboya *et al.*, 2002).

2.2.4. Relação com Memória de Trabalho, Esquema Preparatório e Controle Inibitório

Um componente específico do funcionamento executivo é a memória de trabalho, a qual pode ser definida como a habilidade para manter a informação na mente enquanto esta é processada e manipulada.

De acordo com Baddeley (*in* Gathercole e Baddeley, 1993), a “Memória de Trabalho” exerce um papel preponderante no desempenho cognitivo, principalmente no que se refere à compreensão da linguagem, à aprendizagem e ao raciocínio.

Este modelo seria composto por três componentes:

- a) sistema executivo central;
- b) esquema visuo-espacial (“*visuo-spatial sketchpad*”);
- c) circuito fonológico (“*phonological loop*”).

O sistema executivo central é o componente mais importante deste modelo, sendo responsável pela estocagem e recuperação da informação, além de controlar a transmissão destes dados para outras partes do sistema cognitivo. O sistema executivo central receberia auxílio dos dois outros componentes, denominados “*sistemas escravos*” (Gathercole e Baddeley, 1993, p.4). Cada sistema escravo é especializado em um tipo de processamento da informação.

O esquema visuo-espacial abrange o processamento e a manutenção de material com forte componente, oriundo destas funções, visual e espacial. A alça fonológica é responsável pelo processamento e manutenção da informação verbal; dessa forma, nesse modelo leva-se em conta o tipo de informação a ser processada.

Assim, a memória de trabalho está envolvida no desempenho de várias tarefas no cotidiano, incluindo aquelas de base essencialmente cognitiva e que envolvem solução de problemas.

O “Esquema Preparatório” diz respeito à prontidão das estruturas sensoriais e, especialmente, motoras, para o desempenho de um ato contingente a um evento prévio, que estaria representado no conteúdo da memória de trabalho (Saboya *et al.*, 2002).

O “Controle Inibitório” se refere ao processo que tem por objetivo suprimir interferências internas ou externas durante uma ação em curso (Saboya *et al.*, 2002). Este controle é considerado como uma função da esfera atencional, sendo também nomeado de “atenção seletiva”. Atenção é um sistema no qual opera um processo seqüencial em uma série de estágios, com diferentes sub-sistemas envolvidos e pode variar de acordo com o estado emocional da pessoa. Para Lezak (1995), este sistema atencional é composto por cinco elementos, quais sejam:

1. Amplitude atencional (ou “*span*” de atenção): referente à quantidade de informação que o sujeito processa de forma imediata;
2. Atenção seletiva (ou focalizada): envolve a capacidade de concentração para conseguir focalizar estímulos específicos, suprimindo estímulos distrativos;
3. Atenção sustentada (vigilância): referente à capacidade de manter a atividade atencional por um determinado período de tempo, sendo capaz de detectar um estímulo-alvo que seja de interesse (Sternberg, 2000);
4. Atenção dividida: é a habilidade para responder a duas tarefas simultaneamente ou a múltiplos elementos de uma tarefa mental complexa (Sternberg, 2000); e
5. Atenção alternada: quando é necessário mudar o foco numa determinada tarefa.

Estas funções básicas sofrem a constante interferência de processos de natureza emocional, como a volição e a motivação.

Soma-se a estas funções, de carácter estruturalmente cognitivo, outros aspectos, de base afetiva, mas com provável interdependência destes domínios cognitivos, as quais também são fundamentais para o desempenho social competente do indivíduo no ambiente e nas relações interpessoais – as habilidades sociais. O quadro 1 resume o modelo de funcionamento executivo proposto por Lezak (1995) o qual fornece a base deste trabalho.

FUNÇÕES EXECUTIVAS

DEFINIÇÃO

As funções executivas se referem às capacidades de formular um objetivo, bem como planejar e executar ações eficientes para sua realização, sendo extremamente necessárias a automonitorização e a capacidade de se autocorrigir de um modo espontâneo e confiável. Estes aspectos capacitam a pessoa a engajar com eficiência e de modo independente um comportamento autodirigido a uma meta (LEZAK, 1995).

SUBSTRATO NEUROANATÔMICO

Circuitos frontais: região frontal – em especial a região pré-frontal – e suas conexões com o córtex posterior e com as áreas subcorticais.

FUNÇÕES BÁSICAS

VOLIÇÃO
capacidade para gerenciar comportamentos intencionais, formulando metas

PLANEJAMENTO
identificação e organização dos passos e elementos necessários para finalizar uma intenção ou alcançar uma meta

AÇÃO PROPOSITIVA
capacidade de traduzir uma intenção ou plano em atividade útil

DESEMPENHO EFETIVO
capacidade de automonitorização do comportamento e da ação

PROCESSOS

Motivação e auto-consciência (juízo crítico e habilidades sociais)

Controle de impulsos, memória, abstração e atenção

Flexibilidade Mental; capacidade de iniciar, manter, alterar e interromper seqüências de comportamentos complexos de maneira integrada e ordenada

Auto-direcionamento; regulação da intensidade e do ritmo

FUNÇÕES ASSOCIADAS COGNITIVAS

MEMÓRIA DE TRABALHO
habilidade para manter a informação na mente enquanto esta é processada e manipulada

ESQUEMA PREPARATÓRIO
prontidão das estruturas sensoriais

CONTROLE INIBITÓRIO
capacidade de concentração para conseguir focalizar estímulos específicos, suprimindo estímulos distratores

2.2.5. Habilidades Sociais

As habilidades sociais são definidas como um conjunto de comportamentos emitidos em um determinado contexto social e interpessoal que expressam sentimentos, opiniões, atitudes e direitos. Torna-se mister que estes comportamentos estejam adequados a uma determinada situação, a fim de que sua interferência nas demais pessoas seja levada em consideração e os problemas imediatos sejam resolvidos de modo a minimizar a ocorrência de impasses futuros (Caballo, 2003). Esta adequação no modo de agir é que possibilita avaliar o desempenho em termos de competência.

Segundo Del Prette e Del Prette (2001), a competência social é um atributo avaliativo desse desempenho, baseado na funcionalidade e na coerência com os pensamentos e sentimentos do indivíduo. Deve-se considerar que, em muitos casos, a pessoa possui as habilidades em seu repertório, mas não as utiliza em determinadas situações por diversas razões, entre as quais estão: ansiedade, crenças errôneas e dificuldade de leitura dos sinais do ambiente.

Uma das principais subclasses de desempenho socialmente competente é a assertividade, a qual pode ser definida como o exercício de defesa dos próprios direitos sem, com isso, ferir os direitos alheios e com controle da ansiedade. Este subgrupo de habilidades é caracterizado como reações de enfrentamento, por se referirem àqueles comportamentos em situações que podem envolver conseqüências aversivas e, por isto, eliciar alta ansiedade. Entretanto, um repertório elaborado de habilidades sociais precisa incluir um conjunto de outras subclasses de comportamentos, quais sejam: habilidades de comunicação, de civilidade, de empatia, de trabalho e de expressão de sentimentos positivos (quadro 2).

Quadro 2: Habilidades Sociais: subclasses e repertório.

Repertório de Habilidades Sociais	
Comunicação	Fazer e responder perguntas, pedir e dar <i>feedbacks</i> , gratificar ou elogiar, iniciar, manter e encerrar uma conversa.
Civilidade	Dizer "por favor", agradecer, apresentar-se, cumprimentar, despedir-se.
Habilidades assertivas, de direito e cidadania	Manifestar opinião, concordar, discordar, fazer, aceitar e recusar pedidos, desculpar-se, admitir falha, interagir com autoridade, estabelecer relacionamento afetivo e/ou sexual, encerrar relacionamento, expressar raiva/ desagrado de maneira controlada, pedir mudança de comportamento e lidar com críticas.
Habilidades empáticas	Refletir sentimentos e expressar apoio.
Habilidades de trabalho	Coordenar grupo, falar em público, resolver problemas, tomar decisões e mediar conflitos, habilidades sociais educativas.
Expressão de sentimento positivo	Fazer amizade, expressar solidariedade, cultivar amor.

FONTE: Del Prette e Del Prette , 2001, p.13.

Pressupõe-se que pessoas hábeis socialmente apresentam relações pessoais e profissionais mais produtivas, satisfatórias e duradouras. Em contrapartida, os déficits e comprometimentos destas habilidades geralmente se associam a dificuldades e conflitos nas relações interpessoais, a uma pior qualidade de vida e a diversos tipos de transtornos psicológicos, tais como: timidez, isolamento social, delinquência juvenil, desajustamento escolar, suicídio e problemas conjugais (Del Prette e Del Prette , 2001).

Assim, a expressão das habilidades sociais estaria relacionada ao aspecto volitivo das funções executivas, mostrando como o indivíduo gerencia seus comportamentos frente a situações interpessoais.

2.2.6. Substrato Neuroanatômico: Os Lobos Frontais

Evidências neurobiológicas e neuropsicológicas sugerem que os processos executivos dependem das funções mediadas pelo córtex frontal (Elliott, 2003), o qual é concebido como tendo uma importância fundamental na regulação do comportamento humano.

Existem conexões funcionais e neuroanatômicas extensas entre o lobo frontal, os gânglios da base e o sistema límbico (Rauch e Savage, 1998). Conexões bidirecionais comunicam o córtex pré-frontal com as áreas motoras, com o sistema límbico, com o sistema reticular ativador e com o córtex de associação posterior, o que dá aos sistemas frontais o caráter regulador das funções motivacionais, emocionais, atencionais, perceptivas, cognitivas e do comportamento geral (Stuss e Benson, 1986). Assim, problemas na funcionalidade desta região são manifestados por falhas na capacidade de autocontrole e no autodirecionamento do comportamento (Lezak, 1995). Assim, é possível considerar que os lobos frontais vinculam-se à intencionalidade, ao propósito e à capacidade para tomar decisões complexas (Goldberg, 2002; Araújo, 2004).

2.2.6.1. Disfunções Cognitivas decorrentes de Alterações Frontais

Uma patologia estrutural ou funcional das regiões frontais tende a se manifestar no comportamento como disfunção executiva, a qual também está presente em vários transtornos psiquiátricos e neurológicos (Elliott, 2003). Dentre as esferas cognitivas afetadas tem-se que:

- Na esfera atencional geralmente se observa distratibilidade e fenômeno de contaminação, ou seja, a execução de uma tarefa sofre a interferência de estímulos

ambientais irrelevantes para aquela situação (Hervey *et al.*, 2004; Alexander *et al.*, 2005).

- Na memória observam-se dificuldades na recuperação ou evocação dos estímulos, a memória de trabalho (“*working memory*”) é a mais sensível a problemas no córtex frontal (Fletcher e Henson, 2001).

- Na linguagem, observa-se redução na fluência verbal espontânea como naquela requerida em provas com restrição semântica ou fonética, ou seja, aquelas nas quais o sujeito tem que lembrar palavras o mais rápido possível seja com base em uma categoria oferecida ou de acordo com uma letra (Salthouse, 2005).

- A dificuldade de sequencialização surge também em tarefas nas quais o paciente precisa compreender o significado de uma série de figuras que representam estágios de uma história. O estabelecimento de um encadeamento lógico de idéias, relacionado a conjuntos de estímulos, exige a análise cuidadosa de detalhes e a integração das informações, processo difícil quando há comprometimento frontal (Mendez *et al.*, 1989; Gil, 2003).

A distratibilidade, a falha no controle inibitório e, portanto os comportamentos perseverativos, não possibilitam que o sujeito flexibilize o pensamento a fim de escolher atitudes e formas adaptativas de ação na resolução de um problema.

De fato, a capacidade para solucionar problemas ilustraria a execução de processos especialmente organizados pelo lobo frontal, porque todo problema requer investimento e focalização da atenção para a análise dos dados do problema. Assim, estabelece-se um plano de ação através de estratégias e programas. A execução deste programa é possibilitada pela memória prospectiva e a avaliação do resultado é fundamental na

comparação do produto obtido com os dados iniciais que assim permitiram a execução (Gil, 2003).

Luria (1984) referia que a solução de problemas complexos requer, em primeiro lugar, a análise dos elementos componentes das condições do problema, em seguida, é preciso formular estratégias, para então poder comparar os resultados com as condições originais. Contudo, quando a solução demanda a formação de um programa de ação, devendo a operação necessária ser escolhida entre inúmeras possibilidades, pessoas com envolvimento de lobo frontal falham na resolução do problema.

Entretanto, embora várias funções cognitivas possam estar alteradas nas lesões frontais, o fator geral de inteligência, compreendido como capacidade de abstração, tende a ficar intacto e, em consequência, o resultado em testes que medem este fator apresenta-se adequado. Porém, se o teste de inteligência abranger tarefas que requerem, por exemplo, a adaptação às situações novas e planejamento, o resultado tende a ser afetado pela dificuldade nestes domínios cognitivos (Lezak, 1995).

2.2.7. Importância do Funcionamento Executivo na Vida Prática

Quando as funções executivas estão intactas, uma pessoa pode lidar com perdas cognitivas importantes, permanecendo independente e produtiva, posto conseguir, de alguma forma, dirigir seu comportamento. Porém, quando estas funções estão prejudicadas, a pessoa pode não ser capaz de adequar seu comportamento e manter uma vida social adequada.

Interessante notar que a memória para conhecimentos gerais ou a eficiência intelectual em tarefas puramente cognitivas não se alteram, embora haja um

comprometimento nas estratégias de abordagem, no planejamento e na execução de várias tarefas cognitivas, bem como no automonitoramento do desempenho.

Provavelmente, do ponto de vista psicossocial, a falta de iniciativa ou a fraca motivação para finalizar uma atividade constituem-se os mais sérios destes problemas, por interferirem sobremaneira na vida ocupacional e acadêmica. Baixa produtividade pode ser decorrente da dissociação entre intenção e ação, podendo ser observadas durante uma avaliação psicológica na latência de resposta a qual, pode revelar uma lentificação no pensamento (Lezak, 1995).

Pacientes com lesão de lobo frontal mostram prejuízos nas funções de julgamento e crítica, em organização e planejamento, na capacidade para tomar decisões e na habilidade intelectual, bem como desinibição no comportamento (Elliott, 2003).

Souza *et al.* (2001) verificaram que o sucesso ocupacional em indivíduos normais estava, em parte, relacionado ao desempenho executivo.

2.2.8. Avaliação das Funções Executivas

A literatura neuropsicológica converge no sentido de considerar o desempenho adequado em testes de funcionamento executivo dependente da funcionalidade das estruturas do lobo frontal; prova disso é que os termos "*funções executivas*" e "*funções de lobo frontal*" são, às vezes, utilizados como sinônimos (Elliott, 2003).

A avaliação das funções executivas é complexa, porque requer o exame de vários domínios cognitivos. De modo geral, as provas mais citadas na literatura são aquelas que avaliam: planejamento, flexibilidade mental, capacidade atencional e fluência verbal.

Há, ainda, testes abertos, os quais requerem que o paciente decida quando uma tarefa foi completada (Howieson e Lezak, 2006).

Segundo Elliott (2003), é comum ocorrerem dificuldades significativas na realização de provas que avaliam a flexibilidade mental, o planejamento e a fluência verbal. Déficits nestas funções pontuam uma quebra dos processos de coordenação da atividade. Por outro lado, os pacientes podem apresentar dificuldade apenas em um domínio particular, mas quando diferentes funções cognitivas estão comprometidas à disfunção executiva pode ser freqüentemente observada.

2.3. Alterações Cognitivas no Transtorno Bipolar: Déficits nas Funções Executivas

Desde a década de 70, muitos esforços têm sido direcionados à compreensão do funcionamento cognitivo nos Transtornos do Humor. Um número expressivo de pesquisadores se dedicou a compreender as alterações neuropsicológicas nos quadros de depressão e os resultados encontrados mostraram que a memória e a velocidade no processamento das informações são funções cognitivas extremamente sensíveis às modificações do humor (Miller, 1975; Johnson e Magaro, 1987; Tarbuck e Paykel, 1995; Elliott *et al*, 1996; Purcell *et al*, 1997; Caligiuri e Ellwanger, 1998).

Em relação aos quadros bipolares, as características clínicas deste transtorno revelam o quanto esta doença pode ser incapacitante do ponto de vista psicossocial. Tanto episódios depressivos como maníacos interferem de forma significativa em várias esferas do comportamento, o que mobiliza interesse dos pesquisadores em tentar definir um perfil neuropsicológico típico nestas duas fases da doença associando os resultados encontrados à existência de alterações em circuitos neuroanatômicos específicos neste quadro.

Neste sentido, algumas pesquisas procuraram investigar o desempenho de pacientes em mania e depressão (bipolar e unipolar), verificando diferenças importantes no funcionamento cognitivo dependendo do estado de humor (Murphy *et al.*, 1999; Murphy *et al.*, 2001 ; Murphy e Sahakian, 2001).

Estados mistos e a mania aguda também despertaram certo interesse, tendo em vista que, de modo geral, estes pacientes apresentariam prejuízos cognitivos mais graves

do que os deprimidos unipolares ou bipolares (Akiskal, 2000; Sweeney *et al*, 2000; Basso *et al*, 2002). As oscilações do humor nos estados mistos parecem ocorrer de forma mais pronunciada, interferindo negativamente no funcionamento social e ocupacional, levando inclusive à internação, principalmente quando há sintomas psicóticos (Akiskal, 2000).

Alterações na qualidade e fluência do pensamento, na linguagem, no raciocínio lógico, na capacidade de aprendizagem e na memória ocorrem de forma diferente nos estados maníacos e na depressão (Goodwin e Jaminson, 1990). Entretanto, há evidências clínicas indicando a persistência das dificuldades cognitivas mesmo nos períodos de remissão da doença (Martínez-Arán *et al*, 2000).

A importância em se delinear prejuízos cognitivos nos quadros afetivos é que através disto pode-se compreender melhor a sua fisiopatologia, além de possibilitar o desenvolvimento de uma nova modalidade terapêutica que poderá ser oferecida ao paciente, cuja finalidade seria minimizar as interferências que as dificuldades nestes processos cognitivos possam causar na área social e ocupacional. A reabilitação neuropsicológica visa esta forma de auxílio e tem sido bem descrita em pacientes esquizofrênicos, em quadros demenciais, ou que apresentem algum tipo de transtorno neurológico (Wilson, 1999).

2.3.1. Diferenças entre déficits encontrados no Transtorno Depressivo Unipolar versus Bipolar

Um interesse proeminente no campo científico em relação ao perfil cognitivo no Transtorno Bipolar foi dirigido à eficiência intelectual destes indivíduos. O uso de testes que avaliavam inteligência a partir das habilidades verbais e não-verbais iniciou discussão a respeito do envolvimento do hemisfério direito nos déficits cognitivos encontrados (Goodwin e Jaminson, 1990; Bearden *et al.*, 2001).

Uma pesquisa recente mostrou que bipolares tinham Quociente Intelectual (QI) de execução menor do que pacientes unipolares, quando avaliados durante episódios agudos de depressão. A diferença no desempenho não pôde ser explicada pela intensidade dos sintomas depressivos ou pela duração da doença, porque estes dois fatores foram similares em ambos os grupos. Contudo, a amostra era pequena, principalmente no grupo de bipolares, o que comprometeu a generalização dos resultados (Borkowska e Rybakowski, 2001).

Bearden *et al.* (2001) em sua revisão bibliográfica criticou esta hipótese, porque a análise dos estudos relatados mostrava que a discrepância entre QI verbal e de execução era pequena e muitos estudos não descreviam o estado clínico dos pacientes no momento da avaliação. Além disto, seria provável que as habilidades verbais, com exceção da habilidade de aprendizagem, estariam menos prejudicadas porque os testes que avaliam funções mediadas pelo hemisfério direito seriam mais susceptíveis à sintomatologia do estado de humor por demandarem motivação, atenção e velocidade no processamento da

informação. Kluger e Goldberg (1990) discutiram em seu trabalho que lesões bilaterais também explicariam este tipo de dificuldade.

Neste sentido, os resultados em termos de quociente de inteligência provavelmente refletiriam dificuldades de memória, atenção e capacidade de planejamento, uma vez que a bateria Wechsler (1981), utilizada para avaliar eficiência intelectual, examina amplos domínios cognitivos.

No entanto, os estudos a respeito do reconhecimento de faces expressando sentimentos têm procurado sustentar a hipótese de uma provável disfunção de hemisfério direito (hipofuncionamento deste hemisfério) na depressão unipolar quando comparados aos bipolares (David e Cutting, 1990; Kucharska-Pietura e David, 2003). A percepção emocional de faces é feita principalmente pelo hemisfério cerebral direito, o qual é também responsável pelo processamento de informações espaciais. O reconhecimento de emoções através de expressões faciais é um aspecto cognitivo importante na adaptação social.

Estas pesquisas revelaram a necessidade de estudos de neuroimagem para investigar estruturas do córtex pré-frontal e da amígdala, as quais têm um papel significativo no reconhecimento de expressões faciais que demonstrem afeto (David e Cutting, 1990; Kucharska-Pietura e David, 2003).

Murphy *et al.* (1999) compararam pacientes com Transtorno Bipolar I e “Depressão Maior” em tarefa que avaliava controle inibitório e atenção dividida para estímulos de teor afetivo e, verificaram que na mania é difícil manter a atenção e inibir resposta inapropriada, enquanto que na depressão, o problema estaria na atenção dividida. Erros e omissões ocorreram mais no quadro de mania. Os achados apontaram

para um envolvimento do córtex pré-frontal ventromedial na mediação entre humor e cognição. Segundo os autores, prejuízo na capacidade de sustentar a atenção pode representar um déficit neuropsicológico central associado à mania; os resultados dos estudos sugerem ainda uma dimensão afetiva ao prejuízo.

Ainda mobilizados pela interferência do estado de humor no desempenho cognitivo Murphy *et al.* (2001), investigaram também a capacidade para tomar decisões, função cognitiva fundamental na compreensão das alterações comportamentais de pacientes bipolares. Pacientes com mania ou deprimidos eram lentos para reagir e tinham dificuldade para utilizar estratégias eficazes. Entretanto, apenas aqueles com mania tomavam decisões irracionais. Tal prejuízo foi correlacionado com a gravidade da sintomatologia maniaca.

Segundo Sweeney *et al.* (2000) os déficits neuropsicológicos foram, de fato, mais pronunciados na mania e nos estados mistos, do que nos deprimidos unipolares ou bipolares. Pacientes bipolares em mania ou que apresentavam episódios mistos demonstraram déficits importantes em tarefas que avaliavam a memória episódica, a memória de trabalho (*Working Memory*), a atenção visuoespacial e a capacidade para solucionar problemas. Os deprimidos bipolares ou unipolares tiveram dificuldade apenas para realizar a tarefa que avaliava a memória episódica. As alterações neuropsicológicas descritas nos casos de episódios mistos estão relacionadas aos sistemas temporal, parietal e frontoestriatal. No caso dos deprimidos bipolares sem oscilação para mania aguda e nos deprimidos unipolares a disfunção neurológica parece mais seletiva, afetando apenas parte do lobo temporal, o que justificaria dificuldades de memória.

Basso *et al.* (2002) avaliaram pacientes bipolares que foram divididos em três grupos: em episódio depressivo (N=25), misto (N=24) ou maníaco (N=37). Estes pacientes foram comparados entre eles e também com um grupo controle de pessoas saudáveis. Alguns dos pacientes apresentavam sintomas psicóticos. Nas provas que avaliavam memória verbal, funções executivas, velocidade no processamento da informação e funções motoras, os grupos de bipolares tiveram pior desempenho que os controles, mas não houve diferença significativa entre os três grupos de pacientes. Os autores reconheceram que o fato de usar apenas uma prova para cada função impedia uma análise mais ampla sobre as dificuldades encontradas. Além disto, faz-se necessário levar em consideração que todos os pacientes estavam internados, o que provavelmente apontaria para relação entre gravidade do quadro e déficits encontrados.

De modo geral, estes estudos mostraram que pacientes bipolares apresentariam dificuldades cognitivas mais acentuadas do que os unipolares, apontando para envolvimento de diferentes áreas cerebrais, principalmente fronto-temporais e sistemas subcorticais (Bearden *et al.*, 2001).

Em relação ao efeito do estado de humor no desempenho neuropsicológico, os estudos descritos demonstraram que as dificuldades cognitivas são mais acentuadas nos deprimidos bipolares do que nos unipolares em tarefas de memória, aprendizagem e fluência verbal (Basso *et al.*, 2002; Lebowitz *et al.*, 2001; McGrath *et al.*, 2001). Contudo, em ambas as amostras, os piores resultados estariam situados nas provas que avaliam área visuoespacial e velocidade psicomotora (Tarbuck e Paykel, 1995; Elliot *et al.*, 1996; Purcell *et al.*, 1997; Caligiuri e Ellwanger, 2000).

Em relação à esfera atencional, existem diferenças interessantes entre os deprimidos unipolares e os bipolares. A primeira delas seria o viés atencional para estímulos congruentes com o humor, o que sugere componentes fisiológicos dissociáveis em termos de controle inibitório. Além disto, enquanto pacientes em mania não conseguem focalizar a atenção e inibir uma resposta não apropriada, os deprimidos não conseguem dividir o foco da atenção (Murphy *et al.*, 1999).

A capacidade para tomar decisões se mostrou alterada tanto nos bipolares como nos deprimidos unipolares, mas a qualidade das respostas foi diferente, pois os pacientes bipolares tomavam mais decisões ruins (Murphy *et al.*, 2001). É possível pensar que, provavelmente, estas “*decisões ruins*” estariam relacionadas à incapacidade para inibir respostas inapropriadas, o que sugere comportamentos impulsivos, caracterizados por respostas rápidas e imprecisas, ineficientes à realização da meta ou daquilo que desejam. Porém, além disto, a dificuldade na tomada de decisão pode se manifestar pela necessidade de um tempo relativamente prolongado para fazer uma escolha ou para destinar uma quantidade apropriada de recursos ao fazer a decisão.

Todavia, Rubinsztein *et al.* (2001) só encontraram alterações nesta capacidade nos pacientes bipolares, sendo que os deprimidos unipolares não diferiram dos controles. A explicação para esta diferença está certamente nas características das amostras estudadas.

A tabela 1 apresenta as diferenças entre os déficits encontrados no Transtorno Depressivo Unipolar versus Bipolar.

Tabela 1 – Déficits cognitivos encontrados no Transtorno Depressivo Unipolar versus Bipolar

Autores e ano	Nº de sujeitos	Instrumentos de avaliação	Resultados	Limitações
David e Cutting, 1990.	- 25 com depressão maior - 15 com mania ou hipomania - 20 com esquizofrenia - 60 controles destros	- <i>The Happy – Sad Chimeric Faces</i>	- Hiperfuncionamento do hemisfério direito na mania, favorecendo um viés hemifacial à esquerda. - Hipofuncionamento de hemisfério direito na depressão e grave hipofuncionamento na esquizofrenia.	- Não especifica se os controles foram entrevistados.
Murphy <i>et al.</i> , 1999.	- 18 pacientes com mania (17 internos) - 18 controles - 28 deprimidos (19 internos) - 22 controles	- CANTAB	- Pacientes com mania: prejuízos nos testes de memória de reconhecimento, na habilidade de planejamento e no controle inibitório - Pacientes deprimidos: dificuldade na atenção dividida.	- Pacientes estavam hospitalizados, o que sugere a gravidade do episódio.
Sweeney <i>et al.</i> , 2000.	- 35 bipolares (31 deprimidos e 14 em mania ou estado misto). - 58 deprimidos unipolares - 51 controles	- CANTAB	- Bipolares em mania ou no estado misto: déficits graves na memória de trabalho, na memória episódica, na atenção espacial e na capacidade para tomar decisões. - Deprimidos bipolares e unipolares: prejuízos na memória episódica.	- Havia pacientes com uso de benzodiazepínicos na amostra, o que pode ter interferido nos resultados, principalmente em relação ao grupo de deprimidos unipolares.
Murphy <i>et al.</i> , 2001.	-18 pacientes com mania (17 internados) - 22 deprimidos (11 internados) - 26 controles	-NART, Mini Mental - <i>Decision Making Test</i>	- Pacientes deprimidos e maníacos: dificuldade e lentidão no teste de tomada de decisão. - As decisões ruins nos pacientes com mania foram associadas a gravidade do quadro.	- Pacientes estavam hospitalizados, o que sugere a gravidade do episódio.

Continua

Autores e ano	Nº de sujeitos	Instrumentos de avaliação	Resultados	Limitações
Borkowska e Rybakowski, 2001.	- 45 deprimidos internados: 15 bipolares e 30 unipolares	- <i>WAIS-R, Trail Making Test, Stroop Color, Word Interference Test, Verbal Fluency Test (F. A S), Wisconsin Card Sorting Test</i> .	- Bipolares tiveram o QI de execução menor que os unipolares e menores escores nas medidas de atenção alternada, controle inibitório, fluência verbal e flexibilidade mental.	- Grupo de bipolares era menor. - Os grupos não estavam bem pareados por gênero. - Não foi feita a comparação de bipolares e unipolares no período de remissão. - Havia pacientes com diagnóstico de transtorno bipolar tipo II, junto aqueles de tipo I.
Kucharska-Pietura e David, 2003.	- 30 bipolares hipomaniacos -30 deprimidos unipolares -30 pacientes com lesão cerebral esquerda e 30 com lesão direita -30 controles saudáveis	- <i>Happy – Sad Chimeric Faces Test</i>	- Deprimidos unipolares e sujeitos com lesões em hemisfério direito apresentaram viés hemiespacial esquerdo reduzido comparados aos controles, aos bipolares e aos sujeitos com lesão em hemisfério esquerdo.	- Não especifica a entrevista realizada com o grupo controle. - Alguns bipolares estavam usando benzodiazepínicos.

2.3.2. Relação entre déficits cognitivos, e presença e gravidade da sintomatologia nos estados de mania aguda e estados mistos

Tendo em vista que a mania aguda é considerada mais grave do que a hipomania no que se refere à cognição, percepção e comportamento (Sweeney *et al.*, 2000), alguns pesquisadores procuraram delimitar as alterações neuropsicológicas presentes nestes quadros.

Coffman *et al.* (1990) verificaram que os bipolares em fase maníaca e com sintomatologia psicótica tinham as áreas frontais e o corpo caloso menores do que os controles. Embora a diferença entre as medidas não fosse significativa, os escores nas provas verbais, não verbais, sensoriais e motoras foram menores para o grupo de pacientes, sugerindo que mesmo esta pequena alteração possa afetar o funcionamento cognitivo.

Ainda a respeito da suspeita de uma disfunção frontal, sujeitos com múltiplos episódios de mania tiveram mais dificuldade do que aqueles que estavam no primeiro episódio agudo, em duas tarefas que avaliavam a fluência verbal, quando comparados ao grupo controle. A suposição de possível envolvimento do lobo frontal foi sustentada pela ocorrência de erros no grupo de bipolares. Além disto, o prejuízo maior nos sujeitos com múltiplos episódios sugeria que a gravidade da doença poderia ser o fator primordial para justificar déficits cognitivos na esfera verbal (Lebowitz *et al.*, 2001).

Sax *et al.* (1995, 1999) demonstraram que a capacidade para sustentar a atenção estaria prejudicada em pacientes que apresentavam estados mistos ou mania. No primeiro caso as dificuldades seriam ainda mais pronunciadas, sugerindo diferenças cognitivas entre um quadro e outro.

Em estudo posterior Sax *et al.* (1999), os autores estabeleceram uma relação entre esta dificuldade e o menor volume das regiões pré frontal e hipocampal em pacientes com quadro de mania, concluindo que anormalidades no circuito fronto-subcortical estariam associadas aos prejuízos atencionais. Entretanto, os autores salientaram o cuidado na generalização deste tipo de achado, porque seria necessário investigar também outras funções cognitivas mediadas por esta mesma área.

Os achados destas pesquisas sugerem que os prejuízos atencionais, comuns nos quadros de mania, provavelmente sejam responsáveis pelas alterações mnésticas.

Os déficits na memória e fluência verbal de pacientes que apresentam episódios de mania poderiam ser correlacionados com o número destes episódios e com a gravidade da doença (Lebowitz *et al.*, 2001). Além do mais, o fato destes pacientes cometerem mais erros nas tarefas de fluência verbal é um dos fatores que reforçariam o envolvimento do córtex frontal.

No entanto, medidas rebaixadas em provas de atenção visuoespacial nos pacientes maníacos e de episódio misto sugerem também disfunção no lobo parietal, marcando um fator diferencial entre estes quadros e a depressão unipolar.

Os prejuízos na memória são também mais abrangentes na mania ou no estado misto do que na depressão, sendo importante considerar a possível existência de diferentes circuitos neuronais nestes quadros (Sweeney *et al.*, 2000).

É importante ressaltar que os pacientes com estados mistos parecem mais comprometidos cognitivamente, embora sejam necessárias mais pesquisas neste sentido (Sweeney *et al.*, 2000; Basso *et al.*, 2002; Sax *et al.*, 1995; Sax *et al.*, 1999).

A tabela 2 apresenta os estudos realizados com pacientes em mania aguda e estados mistos.

Tabela 2: Relação entre déficits cognitivos e sintomatologia na mania aguda e nos estados mistos

Autores e ano	Nº de sujeitos	Instrumentos de avaliação	Resultados	Limitações
Coffman et al., 1990.	- 30 bipolares com sintomas psicóticos (pacientes ambulatoriais) - 52 controles	- <i>Wechsler Adult Intelligence Scale Revised</i> - <i>Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R)</i> - <i>Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</i> - <i>Verbal Concept Formation Test (VCAT)</i> - <i>Halstead Reitan Battery</i>	- Bipolares diferiram dos controles em medidas de memória não – verbal e verbal, e tiveram dificuldade em uma prova motora quando realizada com a mão esquerda.	- Não define o estado de humor dos bipolares no momento dos exames. - Não discrimina a medicação utilizada pelos pacientes.
Sax et al., 1995.	- 17 em mania aguda (internados) - 13 em estado misto	- CPT - <i>Continuous Performance Test</i>	- Pacientes que apresentavam estados mistos foram os mais prejudicados em medida de atenção sustentada.	- Amostra pequena. - Não descreve como foi à seleção dos controles. - Pacientes internados - exacerbação da sintomatologia. - Faltou citar as medicações.
Sax et al., 1999.	- 17 pacientes na mania aguda (internados) - 12 controles	- CPT - <i>Continuous Performance Test</i>	- Pacientes em mania apresentaram desempenho ruim no teste de atenção sustentada e o volume cortical pré-frontal era menor do que os controles.	- Avaliação da sintomatologia e a testagem no CPT não foram realizadas no mesmo dia. - Estruturas cerebrais não examinadas podem estar envolvidas na dificuldade cognitiva citada.
Lebowitz et al., 2001.	- 45 pacientes - 30 controles	- NART- <i>National Adult Reading Test</i> - Fluência Verbal - FAS e Semântica	- Os pacientes bipolares com múltiplos episódios tiveram prejuízo na fluência verbal.	- Medicações utilizadas pelos pacientes não foram descritas.
Basso et al., 2002.	- 37 em mania, 25 deprimidos, 24 em episódio misto (internos) - 21, 8 e 15, com sintomas psicóticos - 34 controles (recrutados da comunidade)	- <i>Califórnia Verbal Learning Test (CVLT)</i> - <i>Verbal Fluency Test</i> - <i>Trail Making Test</i> - <i>Grooved Pegboard Test</i> - <i>Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2</i>	- Pacientes em mania foram piores que aqueles em episódio misto na evocação de curto prazo e piores que os deprimidos na evocação de longo prazo. - Grupos de pacientes foram mais lentos que os controles.	- Não especifica a entrevista com os controles.

2.3.3. Diferenças entre os déficits cognitivos encontrados em pacientes portadores de Transtorno Bipolar e Esquizofrenia

O interesse neste tipo de pesquisa se deve ao fato de haver a hipótese de que a esquizofrenia e o Transtorno Bipolar fariam parte de um mesmo *continuum* dentro dos quadros psicóticos, dividindo não apenas características clínicas como neuropsicológicas.

No entanto, as pesquisas mostraram que, embora os bipolares apresentem dificuldades nas provas neuropsicológicas, seus resultados são melhores quando comparados aos esquizofrênicos.

Goldberg *et al.* (1993) e Evans *et al.* (1999) verificaram que na esquizofrenia os déficits cognitivos eram mais acentuados do que na depressão unipolar ou bipolar, em provas de velocidade psicomotora, atenção, memória e resolução de problemas sugerindo um prognóstico menos favorável na esquizofrenia.

Hawkins *et al.* (1997) também fizeram importantes observações a respeito da velocidade psicomotora, considerando a pontuação inferior à média nos testes Código e *Trail Making Test* obtida pelos dois grupos experimentais. Todavia, é necessário considerar que a amostra de bipolares apresentava sintomas depressivos no momento da avaliação.

McGrath *et al.* (2001) procuraram investigar se as dificuldades cognitivas na esquizofrenia e na mania seriam semelhantes em tarefa que avaliava a memória de trabalho e notaram que os dois grupos apresentavam prejuízos em relação a esta função, sendo estes correlacionados à presença de sintomas positivos e negativos.

Addington e Addington (1997) e Liu *et al.* (2002), verificaram que pacientes esquizofrênicos possuíam dificuldades mais acentuadas do que os bipolares com ou sem características psicóticas em uma medida de atenção sustentada.

As dificuldades dos pacientes com esquizofrenia parecem atingir o funcionamento executivo em amplos domínios de forma mais pronunciada do que o observado nos bipolares (McGrath *et al.*, 1997; Arduini *et al.*, 2003; Zalla *et al.*, 2004).

A comparação de pacientes com esquizofrenia e bipolares não é tarefa fácil, considerando as diferenças nas características clínicas, na sintomatologia e no regime medicamentoso (estabilizadores de humor x antipsicóticos). Estas variáveis tendem a interferir na performance cognitiva e nem sempre estão bem descritas na caracterização das amostras (Chowdhury *et al.*, 2003).

A tabela 3 apresenta as pesquisas que compararam o desempenho cognitivo de um grupo de pacientes com Transtorno Bipolar e outro com Esquizofrenia.

Tabela 3: Déficits cognitivos no Transtorno Bipolar e na Esquizofrenia

Autores e ano	Nº de sujeitos	Instrumentos de avaliação	Resultados	Limitações
Goldberg et al, 1993.	- 57 esquizofrênicos - 29 depressão unipolar - 16 bipolares	- WAIS-R, - <i>Wide Range Achievement Test</i> , - <i>Wechsler memory Scale</i> , - <i>Trail Making B</i> - WCST, - <i>Facial Recognition</i> , <i>Line Orientation</i> , - BPRS.	- Pacientes com esquizofrenia tiveram menor pontuação na medida de QI e nas provas de memória verbal e visual, velocidade psicomotora, atenção alternada e flexibilidade mental.	- Não foi possível controlar o uso das medicações utilizadas pelos grupos. - Pacientes eram de um hospital particular, o que pode indicar uma população não representativa daquelas utilizadas em pesquisas. - O estado de humor no momento da avaliação não foi mencionado.
Hawkins et al, 1997.	- 46 esquizofrênicos - 22 bipolares - 26 controles	- Dígitos, Código, Aritmética e Semelhanças (WAIS-R), - <i>Trail Making Test</i> , - <i>Boston Naming Test</i> , - FAS, - <i>Handwriting</i> , <i>Gates-McGinitie Reading Vocabulary Test</i> .	- Pacientes com esquizofrenia tiveram mais dificuldade que os bipolares, principalmente nos testes verbais.	- Não define o estado de humor dos bipolares no momento da avaliação. - Não refere como os controles foram entrevistados.
McGrath et al., 1997.	- 36 esquizofrênicos - 18 Bipolares I (em mania). - 20 controles.	- <i>Controlled Oral Word Association Test</i> - <i>Stroop Test</i> - WCST - <i>Trail Making Test</i> .	- Os sujeitos com esquizofrenia e mania foram piores que os controles em tarefas que avaliavam as funções executivas e os prejuízos foram relacionados à presença de sintomas positivos e negativos.	- Grupo de bipolares era menor. - Não menciona qual entrevista clínica foi utilizada com os controles.

Continua

Autores e ano	Nº de sujeitos	Instrumentos de avaliação	Resultados	Limitações
Evans <i>et al.</i> , 1999.	- 29 Esquizoafetivo. - 154 Esquizofrenia. - 27 Transtorno do Humor sem sintomas psicóticos. (idade:45 – 77)	- <i>Aphasia Screening Test</i> , - Vocabulário, Semelhanças, Armar Objetos, Dígitos, Código e Cubos(WAIS-R), - <i>Boston Naming Test</i> , - <i>Thurstone Written Fluency</i> , FAS, - <i>Trail Making Test</i> (parte A e B), - <i>Tactual Performance Test</i> , - <i>Digit Vigilance Test Booklet</i> <i>Category Test</i> , - <i>WCST</i> , - <i>CVLT</i> , - <i>Figure Memory Test</i> , - <i>Story Memory Test</i> , - <i>Finger Tapping Test</i> , - <i>Grooved Pegboard Test</i> .	- Houve diferença nas medidas de velocidade psicomotora, flexibilidade mental, atenção e aprendizagem verbal, com melhor resultado para os pacientes com Transtorno do Humor . - O grupo de pacientes esquizoafetivos e esquizofrênicos não apresentaram diferenças no desempenho.	- Pacientes em idade avançada. - O grupo de pacientes com esquizofrenia era muito maior do que os outros. - Bateria de testes muito extensa e não há dados de como foi realizada: em um mesmo momento ou em dias diferentes.
Mc Grath <i>et al.</i> , 2001.	- 19 esquizofrênicos. - 12 bipolares I (em mania). - 19 controles saudáveis	- Teste de memória de trabalho visuoespacial e <i>National Adult Reading Test</i> .	- A memória de trabalho diferenciou pacientes esquizofrênicos e bipolares na remissão, mas nas fases agudas os prejuízos ocorreram nos dois quadros. - Dificuldade foi relacionada a sintomas negativos.	- Amostra pequena, principalmente quanto ao grupo de bipolares.

Continua

Autores e ano	Nº de sujeitos	Instrumentos de avaliação	Resultados	Limitações
Liu <i>et al.</i> , 2002.	- 41 esquizofrênicos. - 22 Depressão Maior sem sintomas psicóticos. - 22 Transtorno Bipolar sem sintomas psicóticos. - 46 bipolares com sintomas psicóticos. - 345 controles.	<i>Continuous Performance Test (CPT)</i>	- Esquizofrênicos tiveram pior resultado. - Grupo com TB com sintomas psicóticos teve pior desempenho do aqueles sem sintomas psicóticos. - O déficit no CPT dependeu do subtipo do Transtorno do Humor e do estado clínico. - Os escores dos pacientes com Depressão não foram diferentes daqueles representativos da população geral.	- Não foram incluídos pacientes com depressão e sintomas psicóticos, dificultando a comparação dos resultados entre os grupos.
Arduini <i>et al.</i> , 2003.	- 42 esquizofrênicos - 22 bipolares Todos com sintomas psicóticos.	- WCST	- Não houve diferença nos resultados do teste entre os grupos, embora o grupo com esquizofrenia tenha cometido mais erros perseverativos.	- Grupo de bipolares menor. - A seleção de pacientes bipolares graves pode ter reduzido as diferenças nos resultados.
Zalla <i>et al.</i> , 2004.	- 25 esquizofrênicos e 22 familiares. - 37 bipolares e 33 parentes. - 20 controles.	- <i>Verbal Fluency Test</i> , - <i>Stroop Word Colour Test</i> , - <i>WCST</i> , - <i>Trail Making Test</i> .	- Desempenho pior para o grupo com esquizofrenia.	- O avaliador não estava cego em relação ao grupo de familiares e controles.

2.3.4. Presença de déficits cognitivos nos pacientes eutímicos quando comparados a controles normais

Estudos que têm como objetivo verificar a existência de déficits cognitivos na fase eutímica refletem preocupação dos pesquisadores em estabelecer uma relação entre eutímia e possível melhora das funções cognitivas, e verificar se as alterações destas funções dependem apenas do estado de humor do paciente ou podem ser concebidas como um traço da doença.

Para tanto, várias funções cognitivas vêm sendo investigadas com o intuito de responder a estas questões. Contudo, embora alguns resultados pareçam consistentes em vários estudos, as discussões são ainda controversas.

2.3.4.1. Processos Mnésticos

Uma das funções cognitivas mais estudadas tanto em bipolares eutímicos como em sintomáticos foram os processos mnésticos, principalmente no que se refere à habilidade de aprendizagem de material apresentado verbalmente. Tarefas que requerem aprendizagem de um material novo são realizadas com sucesso se, além da condição de memorizar, o indivíduo tentar aplicar alguma estratégia para organizar a informação.

Bipolares em episódio depressivo, maníaco ou hipomaníaco apresentaram dificuldade para memorizar informações por via auditiva (Ali *et al.*, 2000).

Em relação às amostras de eutímicos, praticamente todas as pesquisas que utilizaram como teste de aprendizagem verbal uma lista de palavras apresentada por vezes sucessivas mostraram que os pacientes tinham dificuldade de evocar as palavras

no momento imediato e nas tentativas seguintes mas, após intervalo controlado de tempo, mantinham as poucas palavras anteriormente memorizadas.

Desta forma, os resultados deixavam claro que a capacidade de reter informações estava preservada, porém a dificuldade para melhorar o desempenho frente à repetição dos estímulos ocorria devido à inabilidade dos pacientes em aplicar uma estratégia para organizar a informação (Van Gorp *et al.*, 1998; Denicoff *et al.*, 1999; Ferrier *et al.*, 1999; Van Gorp *et al.*, 1999; Krabbendan *et al.*, 2000; Cavanagh *et al.*, 2002; Clark *et al.*, 2002; Martínéz-Arán *et al.*, 2002; Deckersbach *et al.*, 2005; Martínéz-Arán *et al.*, 2004a; 2004b).

Martínéz-Arán *et al.* (2004a; 2004b) observaram em uma amostra de pacientes bipolares que a dificuldade na tarefa de aprendizagem verbal ocorria tanto no momento imediato como após vinte minutos de intervalo. Além disto, tiveram dificuldade também na fase de reconhecimento, ou seja, quando tinham que identificar em uma lista extensa de palavras quais eram aquelas que compunham a prova. O baixo desempenho em todas as fases da prova era sugestivo de envolvimento de estruturas frontais (dificuldade para aplicar estratégias) e hipocampais (dificuldade para memorizar informações novas). Para este grupo de pesquisadores, o fato das dificuldades nos processos mnésicos surgirem em várias amostras de pacientes indicaria que este processo cognitivo constituiria um traço deste transtorno.

Em contrapartida, três estudos não conseguiram encontrar diferenças significativas nas provas de aprendizagem e memória verbal; contudo, estas não eram as mesmas utilizadas nas pesquisas acima citadas (Coffman *et al.*, 1990; Jones *et al.*, 1994; Paradiso *et al.*, 1997).

Paradiso *et al.* (1997) notaram que podem ocorrer déficits cognitivos na testagem individual, mas estes não adquiriam valor estatístico significativo quando agrupados. Dessa forma, assumem a hipótese da necessidade de uma amostra grande e bem delimitada para o estudo de bipolares eutímicos.

Entretanto, o problema na aplicação de estratégias para auxiliar a memória não ficou limitado apenas à esfera auditivo-verbal. Em tarefas que avaliavam a memória não verbal, também houve falha na aplicação de estratégias eficientes para auxiliar na retenção do material. Isto foi verificado em pesquisas que utilizaram como teste a cópia de uma figura complexa e sua posterior evocação - Figura Complexa de Rey (Rey, 1999). A falta de organização na fase da cópia da figura dificultou a evocação após intervalo controlado de tempo. Torna-se necessário considerar que esta falta de organização reflete, em parte, a dificuldade na habilidade para planejar (Jones *et al.*, 1994; Van Gorp *et al.*, 1998; Deckersbach *et al.*, 2004).

Todavia, Ferrier *et al.* (1999) não encontraram, em sua amostra, diferenças no desempenho da memória visual nesta prova. No entanto, este grupo de pesquisadores relataram dificuldades em provas que avaliavam a memória de trabalho. Os testes utilizados para avaliar esta função foram Dígitos e "Span" de Memória Visual, ambos da Escala Wechsler (Wechsler, 1997b). A memória de trabalho também se mostrou deficitária em uma amostra de pacientes em mania, avaliados por um teste computadorizado. Neste estudo, o desempenho dos pacientes bipolares foi semelhante ao do grupo de esquizofrênicos (McGrath *et al.*, 2001).

Rubinsztein *et al.* (2000) e El-Badri *et al.* (2001) relataram dificuldades em provas de memória visuo-espacial. Todavia, no primeiro estudo não foi observada lentidão no tempo de reação aos itens.

Estes resultados sugerem que as dificuldades nos processos mnésticos independem do estado do humor, ocorrendo mesmo em pacientes eutímicos embora, na maioria dos casos, podem também ser compreendidos pela falha na aplicação de estratégias efetivas para facilitar a decodificação do material.

2.3.4.2. Flexibilidade Mental

A flexibilidade mental é considerada importante função no uso da eficiência intelectual aplicada à vida prática, uma vez que possibilita monitorização do comportamento para mudança no curso da ação de acordo com seus resultados.

Neste sentido, em relação à flexibilidade mental e a capacidade para formar conceitos, Van Gorp *et al.* (1998) e Denicoff *et al.* (1999) relataram que bipolares tinham dificuldade para formar categorias em um teste de combinar cartas de acordo com um critério não revelado no momento da instrução *Wisconsin Card Sorting Test - WCST* (Heaton, 1981).

Rossi *et al.* (2001) também verificaram dificuldade na realização de prova que exigia flexibilidade mental; porém, os resultados dos bipolares eram melhores do que aqueles obtidos pelos pacientes com esquizofrenia.

Outras pesquisas que também utilizaram o WCST constataram que, de modo geral, os pacientes não tinham dificuldade para formar categorias, mas apresentavam grande quantidade de erros perseverativos (Zubieta *et al.*, 2001; Martínéz-Arán *et al.*, 2002;

Martín-Arán *et al.*, 2004a; 2004b). Pacientes sintomáticos também apresentaram dificuldade no WCST, principalmente em relação à quantidade de erros perseverativos (Coffman *et al.*, 1990; Morice *et al.*, 1990; Goldberg *et al.*, 1993; Ali *et al.*, 2000). A este respeito um estudo mostrou que, no período de remissão do quadro, havia também uma melhora no desempenho quanto ao número de categorias formadas, mas, em contrapartida, o número de erros perseverativos continuava significativamente maior do observado no grupo controle.

Tais resultados indicam que a persistência em combinações errôneas ocorria mesmo após *feedback* negativo. Perseverações são também compreendidas como refletindo envolvimento, mesmo que funcional, do córtex pré-frontal, porque denunciam falhas na memória de trabalho e na mudança de estratégias para solução de problemas.

Um estudo com pacientes bipolares no primeiro episódio revelou que, apenas aqueles com sintomatologia psicótica associada apresentavam dificuldade neste teste (Albus *et al.*, 1996).

No *Hayling and Brixton Test* (Burgess e Shallice, 1997), no qual era necessário responder de modo não convencional a uma situação inusitada, dois estudos afirmaram que pacientes bipolares conseguiam realizar a tarefa de forma adequada (Cavanagh *et al.*, 2002; McIntosh *et al.*, 2005). No entanto, Dixon *et al.* (2004), notaram que em sua amostra de pacientes havia uma lentidão para responder ao teste, além de erros na parte mais fácil da prova, sendo que quando a exigência aumentava, requerendo uma resposta não convencional, os pacientes não diferiram dos controles.

Esta diferença em termos de resultado pode decorrer tanto da amostra utilizada como da característica dos instrumentos citados, uma vez que no WCST é necessário

reagir a um *feedback*, a fim de alterar o curso de ação a qualquer momento. No outro teste, a resposta depende apenas da escolha preferencial do paciente e da rapidez na tomada desta decisão.

2.3.4.3. Processos Atencionais

A avaliação dos processos atencionais é feita com base em provas que verificam diferentes subsistemas. De modo geral, as pesquisas que estudaram pacientes bipolares citam: CPT - *Continuous Performance Test* (Conners, 2002) para avaliação da capacidade de sustentação da atenção; *Stroop Test* (Spreen e Strauss, 1998a) para o controle inibitório (atenção seletiva); *Trail Making Test* (Spreen e Strauss, 1998b) e Sequência de Números e Letras da escala Wechsler (Wechsler, 1997b) que avaliam a atenção alternada e ainda se mostram como uma boa medida da flexibilidade mental; Código da escala Wechsler (Wechsler, 1997b), que requer concentração e velocidade no processamento da informação; e Dígitos também da escala Wechsler (Wechsler, 1997b) para avaliar a amplitude atencional e a memória de trabalho.

Em bipolares eutímicos, os processos de atenção seletiva e alternada se mostraram preservados em amostras de bipolares com e sem dependência alcoólica (Van Gorp *et al.*, 1998). Outros três estudos também não encontraram diferença entre o desempenho de bipolares e controles na atenção alternada quando utilizado o *Trail Making Test* (Jones *et al.*, 1994; Paradiso *et al.*, 1997; Van Gorp *et al.*, 1998).

Entretanto, os resultados quanto ao desempenho nesta capacidade são controversos, dado que outros pesquisadores identificaram falhas nesta função (Tham *et al.*, 1997; Ferrier *et al.*, 1999; Martínéz-Arán *et al.*, 2004a).

Além disto, há evidências quanto a déficits na capacidade de sustentar a atenção (Wilder-Willis *et al.*, 2001; Clark *et al.*, 2002). Contudo, Fleck *et al.* (2005), em estudo recente, verificaram que bipolares eutímicos eram lentos para reagir aos estímulos mas, pelo esforço voluntário, conseguiam sustentar a atenção na tarefa. Assim, se o tempo de latência fosse desconsiderado, o desempenho deste grupo não diferiria dos controles. O mesmo ocorreu no estudo de Addington e Addington (1997) no qual, embora os bipolares pontuassem menos que os controles, a diferença não foi significativa.

Paralelamente, há outros relatos de falhas em prova que requer memória de trabalho e controle mental para repetição de seqüências numéricas na ordem inversa a da apresentação, no teste Dígitos Inverso da escala Wechsler (Ferrier *et al.*, 1999; Martínéz-Arán *et al.*, 2004a), a qual também exige a sustentação da atenção.

Dois estudos não encontraram dificuldade na habilidade para dividir a atenção entre dois estímulos (Rubinsztein *et al.*, 2000; Cavanagh *et al.*, 2002).

Em relação ao controle inibitório ou atenção seletiva, os resultados são controversos, uma vez que alguns estudos não encontraram falhas neste sistema (Paradiso *et al.*, 1997; Krabbendam *et al.*, 2000; Rubinsztein *et al.*, 2000; Cavanagh *et al.*, 2002), mas outros pesquisadores relataram este tipo de dificuldade na amostra por eles estudada (Jones *et al.*, 1994; Zubieta *et al.*, 2001; Dixon *et al.*, 2004; Martínéz-Arán *et al.*, 2004b).

Paradiso *et al.* (1997) verificaram que pacientes depressivos em eutimia eram mais lentos que os bipolares em três provas atencionais (*Trail Making Test*, *Stroop Test* e *Código*).

Contudo, em bipolares com sintomatologia depressiva, Hawkins *et al.* (1997) não encontraram diferença estatística significativa em testes que avaliavam estes processos atencionais, ainda que notassem menores resultados exatamente nestas provas quando comparado o desempenho deste grupo em diferentes medidas cognitivas (Dígitos, Código e *Trail Making Test*).

Os resultados em relação aos processos atencionais não são conclusivos e esta variabilidade nos achados provavelmente se deve à heterogeneidade das amostras estudadas, principalmente no que tange ao uso de diferentes medicações e ao número de pacientes estudados.

2.3.4.4. Planejamento e Capacidade para Tomar Decisões

Estes processos cognitivos são responsáveis pela habilidade de planejar e de formular estratégias para a solução de problemas.

Dois estudos não encontraram dificuldade na realização da tarefa *Tower of London* (Shallice, 1982) que exigia tais habilidades (Ferrier *et al.*, 1999; Rubinsztein *et al.*, 2000); porém foi identificada latência relativamente alta durante a execução. Entretanto, pacientes em quadro de mania tiveram muita dificuldade na execução desta tarefa (Murphy *et al.*, 1999). Isto fez com que Rubinsztein *et al.* (2000) postulassem que dificuldades no planejamento dependeriam do estado do humor. Tendo em vista que a área cerebral associada ao desempenho desta tarefa seria o córtex pré-frontal dorsolateral (Backer *et al.*, 1996), pacientes maníacos tenderiam a apresentar comprometimentos funcionais nesta região.

A necessidade de um tempo maior para completar a tarefa ocorreu também em outras duas tarefas que avaliavam um outro componente do funcionamento executivo; a habilidade para tomar decisões. As tarefas utilizadas foram: *Decision Making Test* e *Affective Shifting Task* (Rubinsztein *et al.*, 2000).

Segundo Rubinsztein *et al.* (2000), a lentidão na velocidade do processamento da informação é um aspecto que tende a persistir mesmo quando os sintomas afetivos estão controlados. Isto pode refletir uma estratégia para preservar a precisão das respostas ou sugerir prejuízos na velocidade visomotora ou na capacidade para manter-se atento e orientado. Os autores propuseram, ainda, que a lentidão nas provas que avaliam funções executivas poderia ser compatível com uma disfunção frontal.

No entanto, pacientes em quadro de mania tinham dificuldade para tomar decisões quando realizaram a mesma tarefa citada no estudo anterior, indicando que a dificuldade para tomar decisões parece depender do estado do humor (Murphy *et al.*, 1999; Rubinsztein *et al.*, 2000).

Além disto, um estudo que utilizou o exame de ressonância magnética funcional mostrou que áreas pré-frontais orbitais eram ativadas durante tarefas que avaliavam esta habilidade e que, de fato, pacientes em mania apresentavam um padrão de déficits muito similar ao dos pacientes que tinham lesões nesta área do cérebro (Rogers *et al.*, 1999).

2.3.4.5. Fluência Verbal

A linguagem é uma função mediadora do pensamento e sua importância na regulação do comportamento é fundamental. Dentro das funções executivas a fluência

verbal assume um papel preponderante, porque requer a produção de palavras a partir do uso de estratégias (Luria, 1984).

A fluência verbal é comumente avaliada pela quantidade de palavras produzidas em um curto espaço de tempo. As palavras devem estar dentro de uma categoria restrita ou de acordo com uma letra determinada pelo examinador (Lezak, 1995).

Os dados sobre a fluência verbal são inconsistentes nas amostras de pacientes em eutimia (Ferrier *et al.*, 1999; Clark *et al.*, 2002). Há estudos que verificaram dificuldade na realização de fluência verbal por letras, mesmo em pacientes eutímicos (Dixon *et al.*, 2004), enquanto outros não encontraram diferenças entre o grupo de pacientes e os controles (Van Gorp *et al.*, 1998; Zubieta *et al.*, 2001; Cavanagh *et al.*, 2002; Martínez-Arán *et al.*, 2004a; 2004b).

Em contrapartida, parece não haver dúvidas que na mania, os déficits nesta função são muito mais evidentes (Lebowitz *et al.*, 2001; Basso *et al.*, 2002; Dixon *et al.*, 2004), enfatizando-se o número de erros cometidos ao longo da tarefa, o que sugere a dificuldade na monitorização do comportamento, típica destes quadros. Embora, na mania seja comum a fala excessiva, estes pacientes não necessariamente conseguem gerar um número significativo de palavras. Importante considerar que a tarefa de fluência verbal fonêmica é mediada pelo lobo frontal, reforçando a hipótese de disfunção frontal neste grupo de pacientes (Lebowitz *et al.*, 2001).

2.3.4.6. Eficiência Intelectual

A avaliação da eficiência intelectual é importante na caracterização das amostras estudadas, mas a expressão do que se considera inteligência pode ser obtida por

diferentes medidas, as quais valorizam, em geral, um aspecto específico. Por exemplo, uma forma de avaliar a eficiência intelectual é verificando o nível de expressão verbal do indivíduo ou sua capacidade de raciocinar com lógica através de problemas que requerem abstração. Em outros casos esta medida é obtida a partir da mensuração de múltiplas habilidades.

Os testes citados para avaliar o desempenho intelectual são: *National Adult Reading Test* – NART (Blair e Spreen, 1989); *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* – WASI (Wechsler, 1999) ou mesmo a versão mais completa da escala Wechsler, a qual avalia a inteligência com base em múltiplas habilidades (Wechsler, 1997b).

As pesquisas que estudaram pacientes eutímicos não relataram diferenças em termos de eficiência intelectual geral, sendo que a mensuração do QI atinge a faixa média ou acima (Van Gorp *et al.*, 1998; Ferrier *et al.*, 1999; Van Gorp *et al.*, 1999; Rubinsztein *et al.*, 2000; Mac Quen *et al.*, 2001; Cavanagh *et al.*, 2002; Martinez-Aran *et al.*, 2004 a; 2004b).

A tabela 4 apresenta os estudos realizados com pacientes eutímicos quando comparados a controles normais.

Tabela 4: Déficits cognitivos nos pacientes eutímicos em comparação a controles normais

Autores e ano	Nº de sujeitos	Instrumentos de avaliação	Resultados	Limitações
Jones <i>et al.</i> , 1994.	- 26 bipolares eutímicos - 9 com crises parciais complexas (ambulatório e enfermaria) - 16 controles saudáveis	- <i>Bioptor Vision Tests</i> - <i>Buschke Selective Reminding Test</i> - <i>CPT</i> - <i>Talland Letter Cancellation Test</i> - <i>Randot Stereo Test and Stereo Fly Test</i> - <i>MMPI</i>	- Pacientes com crises parciais complexas e os bipolares tiveram desempenho pior que os controles em praticamente todos os domínios cognitivos. - Pacientes com crises parciais complexas foram pior que os bipolares nos testes de atenção e memória verbal.	- Amostra de pacientes com crises complexas era pequena. - Heterogeneidade na amostra de bipolares (internos e ambulatoriais). - Pacientes com crises parciais complexas estavam medicados e 19 bipolares não estavam medicados. - Falta definição do estado clínico dos pacientes bipolares no momento da avaliação. - Avaliador não estava cego á condição da amostra.
Addington e Addington, 1997.	- 40 bipolares - 40 esquizofrênicos - 40 controles	- <i>CPT</i> - <i>Span of Apprehension Task</i>	- As amostras clínicas não apresentaram diferenças nos resultados.	- 33 bipolares tomavam lítio. - Diferentes regimes medicamentosos.

Continua

Autores e ano	Nº de sujeitos	Instrumentos de avaliação	Resultados	Limitações
Paradiso <i>et al.</i> , 1997.	21 unipolares, 11 bipolares (todos em eutímia) e 19 controles (apenas homens)	- <i>Trail Making Test</i> - CERAD - <i>Stroop Color</i> - Código (WAIS-R)	- Depressão unipolar: déficits cognitivos. - Nos bipolares: resultados não estatisticamente significativos.	- Amostra de pacientes mais graves, com internações ou episódios agudos. - Maior número de pacientes deprimidos medicados. - Avaliador não cego à condição da amostra.
Van Gorp <i>et al.</i> , 1998.	- 25 eutímicos (12 com e 13 sem história de dependência de álcool), - 22 controles normais	- CVLT - Figura de Rey - Fluência verbal - <i>Stroop Color</i> - <i>WCST</i> - Cubos e Vocabulário (WAIS-R) - <i>Trail Making Test</i> - <i>NART</i>	- Diferenças significativas em dois domínios cognitivos: memória verbal e funções executivas.	- Muitos bipolares estavam medicados com lítio. - Amostra pequena.
Ferrier <i>et al.</i> , 1999.	- 41 bipolares eutímicos (21 bom prognóstico e 20 com prognóstico ruim), 20 controles.	- <i>Trail Making Test</i> , - CERAD - <i>Stroop Color and Word test</i> - Dígitos	- Efeito de grupo no teste <i>Trail Making</i> – unipolares mais lentos que os bipolares e que os controles.	- Avaliador não estava cego à condição da amostra. - Regime medicamentoso diversificado. - Definição de “prognóstico bom ou ruim” é questionável.
Van Gorp <i>et al.</i> , 1999.	- 31 bipolares eutímicos (11 com dependência alcoólica - abstinência por seis meses). - 18 controles	- <i>NART</i> - Vocabulário (WAIS-R) - CVLT - <i>Star Mirror Tracing Task</i>	- Bipolares piores que os controles na medida de memória declarativa, mas sem diferença quanto à memória procedural.	- Muitos pacientes tomavam lítio, o que pode ter contribuído para a presença de déficits. - Amostras pequenas.

Continua

Autores e ano	Nº de sujeitos	Instrumentos de avaliação	Resultados	Limitações
Krabbendam <i>et al.</i> , 2000.	- 22 bipolares eutímicos - 22 esquizofrênicos - 22 controles	- <i>Auditory Verbal Learning Task</i> - <i>Stroop Color-Word Test</i> - <i>Concept Shifting Test</i> - <i>Letter Digit Substitution Test</i> - <i>Dutch Intelligence Test</i>	- Pacientes esquizofrênicos: pior desempenho em todos os testes. - Bipolares piores que os controles nos testes de memória verbal, e velocidade.	- Avaliador não estava cego à condição da amostra e regime medicamentoso diversificado.
Rubinsztein <i>et al.</i> , 2000.	- 18 bipolares I eutímicos - 18 controles	- CANTAB - <i>Tower of London</i> - <i>Go/No Go</i> - <i>Decision Making Test</i>	- Memória de reconhecimento visuoespacial está prejudicada em pacientes bipolares em remissão.	- Diferenças no regime medicamentoso. - Amostra pequena e avaliador não cego à condição dos participantes.
El – Badri <i>et al.</i> , 2001.	- 29 bipolares eutímicos - 26 controles saudáveis	- Dígitos (WAIS-R) - <i>Simultaneous and Delayed Matching to Sample</i> - <i>Tower of London</i> - <i>Controlled Oral Word List Generation</i> - <i>Trail Making Test</i> - Código (WAIS-R) - NART	- Bipolares com dificuldade no processamento da informação visuoespacial. - O EEG dos bipolares revelou disfunção em área temporal direita e occipital esquerda.	- Regime medicamentoso variado e avaliador não cego à condição dos pacientes.
Mac Queen <i>et al.</i> , 2001.	- 28 bipolares eutímicos. - 28 controles.	- <i>Visual Backward Masking Task</i> (VBM) - NART	- Bipolares eutímicos: mais lentos e tiveram mais erros do que os controles.	- Diferentes regimes medicamentosos. - Pacientes medicados e não medicados. - Avaliação neuropsicológica não foi realizada logo após a avaliação de eutímia. - Avaliador não cego à condição da amostra.

Continua

Autores e ano	Nº de sujeitos	Instrumentos de avaliação	Resultados	Limitações
Wilder-Willis <i>et al.</i> , 2001.	- 14 bipolares eutímicos - 12 controles	- <i>Degraded Stimulus Continuous Performance Test</i> - <i>Digit Span</i> - <i>Distractibility Test</i> - <i>Grooved Pegboard Test</i>	- Os achados sugeriram prejuízos na habilidade motora fina e no tempo de reação dos pacientes bipolares.	- Pobre poder estatístico - amostra pequena e heterogeneidade quanto à gravidade nos níveis de sintomas. - Nem todos os pacientes estavam eutímicos no momento da testagem. - Avaliador não cego à condição da amostra.
Zubieta <i>et al.</i> , 2001.	- 15 bipolares eutímicos - 15 controles	- <i>Logical Memory</i> - <i>Visual Reproduction</i> - <i>Associate Learning</i> - <i>Visual Reproduction</i> - <i>WCST</i> - <i>Stroop Test</i> - <i>Verbal Fluency</i> - <i>Test of Variables of Attention</i> - <i>Digit Span</i>	- Foram observadas diferenças na habilidade de aprendizagem verbal, na flexibilidade mental e no controle inibitório. - Não foram observadas diferenças na prova de fluência verbal.	- Todos os pacientes tinham história de sintomas psicóticos durante os episódios maníacos - pacientes graves. - Avaliador não cego à condição da amostra.
Cavanagh <i>et al.</i> , 2002.	- 20 pacientes eutímicos (Bipolar I) - 20 controles	- NART - CVLT - The Hayling Sentence Completion Test - FAS - Stroop Colour Word Test - BADS- Behavioral Assessment of the Dysexecutive System	-Prejuízos na aprendizagem verbal e memória.	- Amostra pequena, idades variadas pacientes graves. - Efeitos da medicação e da presença de psicopatologia subclínica não foram discutidos. - Avaliador não cego à condição da amostra.

Continua

Autores e ano	Nº de sujeitos	Instrumentos de avaliação	Resultados	Limitações
Clark <i>et al.</i> , 2002.	- 30 bipolares eutímicos - 30 controles.	- NART - Cubos (WAIS-R) - 4 testes da bateria CANTAB - CVLT - <i>Iowa Gambling Task</i>	- Dificuldade para detectar um estímulo visual com prontidão. - Efeito foi correlacionado com a cronicidade da doença.	- Não descreve se os controles foram entrevistados ou não. - Regime medicamentoso variado. - Avaliador não cego à condição da amostra.
Deckersbach <i>et al.</i> , 2004.	- 25 bipolares eutímicos – tipo 1 - 25 controles saudáveis	- Figura Complexa de Rey	- Pacientes bipolares tiveram dificuldade na evocação imediata da figura em decorrência da falta de planejamento no momento da cópia.	- Pacientes tinham longa história de uso de estabilizadores de humor. - Avaliador não cego à condição dos participantes.
Dixon <i>et al.</i> , 2004.	- 15 pacientes em mania - 15 deprimidos - 15 eutímicos - 30 controles	- <i>Verbal Fluency</i> - <i>Hayling Sentence Completion Test</i> - <i>Stroop Test</i> - <i>Cognitive Estimates Test</i>	- Déficits nas funções executivas foram associadas com o estado maníaco.	- Bateria de provas muito restrita para generalizar a idéia de disfunção executiva. - Avaliador não cego à condição dos participantes.
Martínez-Arán <i>et al.</i> , 2004 a.	- 40 bipolares eutímicos. - 30 controles saudáveis.	- Vocabulário (WAIS) - WCST - <i>Stroop Color and Word Test</i> - <i>FAS</i> - Dígitos (WAIS) - <i>Trail Making Test</i> - CVLT	- Desempenho na prova de memória verbal estava correlacionado com cronicidade, número de episódios maníacos, internações e funcionamento psicossocial.	- Pacientes apresentavam sintomas depressivos residuais. - Diferentes regimes medicamentosos. - Faltou avaliar a capacidade de sustentar a atenção. - Avaliador não cego à condição da amostra.

Continua

Autores e ano	Nº de sujeitos	Instrumentos de avaliação	Resultados	Limitações
Martínez-Arán <i>et al.</i> , 2004 b.	- 30 bipolares deprimidos - 34 bipolares em mania ou hipomania - 44 bipolares eufímicos - 30 controles	- CVLT - WCST - <i>Backward Digit Span</i> - <i>Stroop Colo-Word Test</i>	- Os três grupos de bipolares tiveram um desempenho inferior ao grupo controle.	- Processos atencionais foram pouco avaliados. - Perda de medidas de tempo de reação. - Avaliador não cego á condição da amostra.
Bozikas <i>et al.</i> , 2005.	-19 bipolares em remissão – tipo 1 - 29 esquizofrênicos - 30 controles	-PCPT – <i>Penn Continuous Performance Test</i>	- Esquizofrênicos tiveram maior dificuldade para realizar a tarefa, enquanto que os bipolares não se diferenciaram dos controles.	- Esquizofrênicos estavam mais sintomáticos do que os bipolares na testagem. - Diferenças nos regimes medicamentosos. - Avaliador não cego. - Faltou a contagem de respostas falso-positivas no PCPT.
Deckersbach <i>et al.</i> , 2005.	- 30 bipolares eufímicos - 30 com Transtorno Obsessivo Compulsivo - 30 controles	- CVLT	- Bipolares tiveram dificuldade para lembrar as palavras durante as tentativas, mas não tinham dificuldade para reter as palavras aprendidas - falha para organizar a informação.	- Avaliador não cego á condição dos participantes.
Fleck <i>et al.</i> , 2005.	- 23 bipolares eufímicos - 28 controles	- CPT	- Pacientes demonstraram lentidão no tempo de reação – estratégia para manter a exatidão na performance.	- Diferentes medicações. - Avaliador não cego á condição da amostra.

2.3.5. Relação entre déficits cognitivos e curso do Transtorno Bipolar: número de internações, número e tipo de episódios progressos e ocorrência de episódios psicóticos.

Em relação às internações, o estudo de Tham *et al.* (1997) apontou para uma relação positiva entre as dificuldades observadas nas provas neuropsicológicas e o número de hospitalizações, mesmo na eutimia.

Segundo Bearden *et al.* (2001) existe na literatura um corpo significativo de evidências de que pacientes crônicos ou que tenham apresentado múltiplos episódios exibem prejuízos cognitivos mais graves do que pacientes mais jovens ou em remissão do quadro.

Um dos estudos que sustentaram esta afirmação verificou bom desempenho em testes de memória, funcionamento executivo e intelectual em pacientes jovens ou em idosos não-crônicos quando comparados àqueles que, além de crônicos, eram cicladores rápidos e apresentaram, ao longo da vida, múltiplos episódios e períodos de internação (Mc Kay *et al.*, 1995).

Kessing (1998) também afirmou que pacientes com episódios recorrentes tinham dificuldades mais acentuadas do que pacientes com um único episódio.

Episódios psicóticos foram descritos como tendo significativo impacto na cognição, mesmo quando os pacientes eram avaliados no primeiro episódio (Tohen *et al.*, 1990; Miklowitz, 1992; Albus *et al.*, 1996; Tohen *et al.*, 2000).

Outras pesquisas também discutiram e confirmaram o impacto da longa história da doença ou da cronicidade no funcionamento cognitivo, mesmo na eutimia. Estes estudos

relatavam que quanto maior fosse a duração das internações (Tham *et al.*, 1997), ou dos episódios de mania ou depressão ou o curso da doença, maior seriam as dificuldades cognitivas (Van Gorp *et al.*, 1998; Kessing, 1998; Denicoff *et al.*, 1999; Cavanagh *et al.*, 2002; Clark *et al.*, 2002).

Além disto, estados maníacos afetariam mais a cognição, provavelmente pelo aumento na dosagem da medicação e hospitalização imediata (Van Gorp *et al.*, 1998; Denicoff *et al.*, 1999; Martinez-Aran *et al.*, 2000; Cavanagh *et al.*, 2002).

Um estudo longitudinal relacionou a deterioração cognitiva com o curso da doença em pelo menos um terço dos 25 pacientes avaliados após cinco ou sete anos da primeira avaliação. Os pacientes tinham sofrido hospitalizações nos episódios de mania (Dhigra e Rabins, 1991).

A interpretação de déficits cognitivos em amostras de bipolares requer que se verifique o tipo de episódio mais freqüente ou o último ocorrido antes da avaliação, uma vez que existem fortes indícios quanto a um maior impacto na cognição nos episódios maníacos. Além disto, o tempo da doença e o número de hospitalizações também mostraram uma forte relação na compreensão das dificuldades cognitivas.

2.3.6. Influência do uso de diferentes medicações estabilizadoras do humor na cognição.

No tratamento do Transtorno Bipolar, o lítio é geralmente a medicação de primeira escolha e alguns pesquisadores demonstraram que o efeito desta droga interfere negativamente no desempenho dos pacientes nas provas cognitivas, ressaltando-se a capacidade para memorizar informações (Honig *et al.*, 1999; Stipp *et al.*, 2000). Em contrapartida, Kocsis *et al.* (1993) verificaram que, em 46 pacientes eufímicos, as medidas nos testes de memória, velocidade visomotora e produtividade associativa aumentaram após suspensão do tratamento com lítio.

A respeito desta controvérsia sobre os efeitos do lítio na cognição, há um estudo que é muito citado nas discussões de artigos atuais dado o rigor metodológico dos pesquisadores. Trata-se de uma pesquisa longitudinal que seguiu os pacientes por seis anos e verificou que havia uma estabilidade no desempenho cognitivo dos sujeitos avaliados, sendo que dos 10 testes de memória utilizados apenas um apresentou diminuição dos resultados, embora esta não fosse significativa do ponto de vista clínico (Engelsmann *et al.*, 1988).

Van Gorp *et al.* (1998) não encontraram correlação entre o nível do lítio e o desempenho nos testes cognitivos em sua amostra de bipolares. No estudo de El – Badri *et al.* (2001) também não houve diferenças nos resultados das provas neuropsicológicas entre pacientes tratados com lítio e aqueles não tratados com esta medicação.

Pesquisas atuais têm estudado a possibilidade do lítio ter um efeito neuroprotetor , podendo eventualmente melhorar o desempenho cognitivo dos pacientes que são

tratados com a medicação. Este efeito deverá ser verificado em estudos prospectivos e controlados (Bauer *et al.*, 2003 ; Manji *et al.*, 2001) .

No entanto, outros estabilizadores de humor, como a carbamazepina e o valproato podem também produzir problemas de concentração, embora exista alguma evidência de que em pacientes epiléticos a capacidade atencional melhora durante o tratamento com carbamazepina quando comparado a outros anticonvulsivantes. Neurolépticos e antidepressivos podem também influenciar a performance cognitiva; entretanto recentes artigos de revisão têm mostrado que neurolépticos convencionais não causam déficits cognitivos (Martinez-Arán *et al.*, 2000).

Em relação ao antipsicóticos atípicos, MacQueen e Young (2003) relataram melhora na fluência verbal, velocidade psicomotora e memória verbal durante tratamento com clozapina, quetiapina e olanzapina em pacientes bipolares e esquizofrênicos.

Reinares *et al.* (2000) descreveram que em pacientes eufímicos havia um aumento nas medidas de funcionamento executivo e no prognóstico funcional com o uso de risperidona.

Por outro lado, os benzodiazepínicos interferem especificamente nas funções atencionais e mnésticas como proposto por Barker *et al.* (2004) e Buffett-Jerrott *et al.* (2002).

Em relação ao Topiramato, pesquisas com pacientes epiléticos também referem déficits cognitivos na atenção e na memória verbal, além de certa lentificação mental (Huppertz *et al.*, 2001; Baeta *et al.*, 2002).

Com base nestes estudos, há indícios de que prejuízos cognitivos podem ser decorrentes de longo tempo de uso da medicação, da dosagem utilizada ou mesmo da polimedicação, não estando apenas relacionados ao quadro, mas ainda são necessários estudos controlados em relação aos efeitos das várias drogas na cognição dos pacientes bipolares.

2.3.7. Limitações dos Estudos

A dificuldade em obter dados conclusivos a respeito do funcionamento de pacientes com Transtorno Bipolar é limitada por vários fatores, quais sejam:

- Definição diagnóstica e heterogeneidade da amostra (Jones *et al.*, 1994; Borkowska e Rybakowski, 2001; Wilder-Willis *et al.*, 2001).
- Há estudos que avaliam apenas pacientes que estavam internados, o que de certa forma pode caracterizar um momento de exacerbação da sintomatologia (Murphy *et al.*, 1999, 2001; Basso *et al.*, 2002; Sax *et al.*, 1995, 1999).
- Em diversos estudos não são descritos os estados de humor dos pacientes no momento da avaliação (Coffman *et al.*, 1990; Goldberg *et al.*, 1993; Jones *et al.*, 1994; Hawkins *et al.*, 1997), aspecto este importante para a compreensão das dificuldades encontradas.
- Diversidade dos regimes medicamentosos adotados (Addington e Addington, 1997; Ferrier *et al.*, 1999; Krabbendam *et al.*, 2000; Rubinsztein *et al.*, 2000; El-Badri *et al.*, 2001; Mac Queen *et al.*, 2001; Clark *et al.*, 2002; Martínez-Arán *et al.*, 2004 a; Fleck *et al.*, 2005;); sendo que a este respeito há ainda estudos que não mencionam os fármacos utilizados no momento da avaliação ou não discutem a interferência destes nos achados

(Coffman *et al.*, 1990; Goldberg *et al.*, 1993; Sax *et al.*, 1995, 1999; Lebowitz *et al.*, 2001; Cavanagh *et al.*, 2002; Clark *et al.*, 2002). O controle sistematizado a respeito das drogas utilizadas possibilitaria, inclusive, levantar dados sobre seu efeito na cognição. Nos estudos em que encontramos a descrição do tratamento, os pacientes se encontravam polimedicados (Murphy *et al.*, 1999, 2001; Sweeney *et al.*, 2000; Kucharska-Pietura e David, 2003), inclusive fazendo uso de benzodiazepínicos (Kucharska-Pietura e David, 2003, Sweeney *et al.*, 2000), ou em uma mesma amostra havia pacientes medicados e sem medicação (Jones *et al.*, 1994; Murphy *et al.*, 1999; Kucharska-Pietura e David, 2003).

- Em geral, o grupo de bipolares tende a ser menor em relação aos outros grupos estudados ou a amostra como um todo é considerada pequena (Sax *et al.*, 1995; McGrath *et al.*, 1997, 2001; Van Gorp *et al.*, 1998; Van Gorp *et al.*, 1999; Rubinsztein *et al.*, 2000; Borkowska e Rybakowski, 2001; Cavanagh *et al.*, 2002; Arduini *et al.*, 2003).

O rigor científico na garantia da ausência de viés no momento da aplicação ou da correção das provas é o avaliador estar cego à condição dos participantes, embora este tipo de controle seja muito difícil quando a avaliação é feita com o paciente sintomático. Muitos dos estudos com pacientes eutímicos não adotaram este rigor (Jones *et al.*, 1994; Paradiso *et al.*, 1997; Ferrier *et al.*, 1999; Krabbendam *et al.*, 2000; Wilder-Willis *et al.*, 2001; Cavanagh *et al.*, 2002; Clark *et al.*, 2002; Dixon *et al.*, 2004; Deckersbach *et al.*, 2004; Martínez-Arán *et al.*, 2004 a e b; Fleck *et al.*, 2005).

Outro cuidado na análise dos resultados dos testes é a comparação com um grupo controle. A escolha dos controles requer critérios bem estabelecidos no sentido de selecionar pessoas consideradas saudáveis. Alguns estudos não mencionam com clareza

como foi feita a seleção dos controles (Sax et al., 1995; Hawkins *et al.*, 1997; Mc Grath *et al.*, 1997; Borkowska e Rybakowski, 2001; Basso *et al.*, 2002; Clark *et al.*, 2002).

2.3.8. Em síntese

Embora os achados a respeito de dificuldades cognitivas em pacientes bipolares eufímicos não sejam totalmente consistentes, variando entre amostras, de modo geral, os déficits cognitivos se localizam basicamente em componentes das funções executivas e estão associados ao curso da doença e ao pobre prognóstico funcional. Isto se deve ao fato de que dificuldades na aplicação de estratégias eficientes para memorizar estímulos, bem como lentidão para planejar e organizar interferem sobremaneira nas atividades de vida diária ou ocupacional (Martínez-Arán *et al.*, 2004 a; 2004b).

O envolvimento dos processos executivos faz com que seja considerada a hipótese de uma possível disfunção nas regiões do córtex pré-frontal, a qual estaria mais intensificada nos episódios maníacos (Backer *et al.*, 1996; Rogers *et al.*, 1999).

Um dado importante em relação às diferenças no desempenho entre as amostras estudadas é que a maioria das pesquisas relaciona prejuízos nas provas neuropsicológicas com o uso de polimedicação, tempo da doença, número de hospitalizações ou de episódios agudos, o que também explicaria a inconsistência quanto à possibilidade de generalizar os resultados para todos os pacientes portadores do Transtorno Bipolar.

A respeito da medicação, é necessário considerar sua importância no controle das crises, na manutenção do tratamento e na prevenção à recaída, o que dificulta

sobremaneira um estudo com uma amostra de pacientes livres da medicação (Martínez-Arán *et al.*, 2000; Bearden *et al.*, 2001; Chowdhury *et al.*, 2003). Entretanto, sabemos que eticamente não haveria justificativa em suspender a medicação para a realização das pesquisas publicadas.

Pessoas com longa história da doença e freqüentes internações apresentam dificuldades mais acentuadas nos testes neuropsicológicos, mesmo na eutimia. É importante considerar que prejuízos na memória podem ter um impacto negativo na adesão ao tratamento, podendo piorar o curso da doença (Martínez-Arán *et al.*, 2004).

Estudos mais abrangentes caracterizando algumas das esferas do funcionamento cognitivo poderão convergir a resultados mais refinados, delineando um perfil mais específico.

3. Objetivos e Hipóteses

3. Objetivos e Hipóteses

3.1. Objetivo Geral

Verificar o funcionamento executivo em pacientes com Transtorno Bipolar tipo I em eutímia, comparando-os com um grupo controle composto por sujeitos sem diagnóstico psiquiátrico.

3.2. Objetivos Específicos

Verificar em pacientes com Transtorno Bipolar em fase eutímica, os seguintes aspectos cognitivos e compará-los aos controles normais:

- 3.2.1 Capacidade para manter-se atento e concentrado em tarefas que exigem diferentes esforços em termos atencionais, tais como: controle inibitório, a atenção alternada e velocidade no processamento da informação;
- 3.2.2 Habilidade de planejamento;
- 3.2.3 Capacidade de julgamento e crítica no plano verbal e o raciocínio seqüencial de ações na prática;
- 3.2.4 Fluência verbal;
- 3.2.5 O funcionamento da memória, com foco principal na memória de trabalho.
- 3.2.6 Habilidades sociais, sob o ponto de vista das habilidades de enfrentamento e auto-afirmação com risco, auto-afirmação na expressão de sentimento positivo,

conversação e desenvoltura social, auto-exposição a desconhecidos e situações novas e, autocontrole da agressividade.

- 3.2.7 No grupo de pacientes, verificar se variáveis relacionadas ao curso da doença, tais como idade de início, presença ou ausência de sintomas psicóticos, presença ou ausência de comorbidades, número de internações, número de episódios e tempo de doença são fatores que podem interferir no rendimento cognitivo.

3.3. Hipóteses

- 3.3.1. As funções atencionais, a memória de trabalho, a flexibilidade mental e a habilidade para planejar estarão prejudicadas no grupo de pacientes com Transtorno Bipolar quando comparados aos sujeitos controles.
- 3.3.2. A análise das situações sociais será melhor no plano verbal do que no prático para os pacientes bipolares quando comparados aos controles.
- 3.3.3. Na área da linguagem, em relação aos controles, os pacientes bipolares apresentam déficits na fluência verbal, mas não na compreensão semântica das palavras.
- 3.3.4. No que se refere às habilidades sociais, pacientes bipolares terão escores mais baixos em todos os fatores avaliados.
- 3.3.5. Em relação ao grupo de pacientes, aqueles que apresentarem mais internações, episódios, tempo de doença e presença de sintomatologia psicótica ao longo do curso da doença terão maior dificuldade para resolver as provas que avaliam o funcionamento executivo.

4. Casuística e Métodos

4. Casuística e Método

Esta pesquisa foi desenvolvida junto ao grupo de Assistência e Pesquisa em Transtorno Bipolar (PROMAN) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e orientada pelo Prof. Dr. Beny Lafer no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2005. Foi aprovada pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 12 de novembro de 2003, sob o protocolo de nº 793/03, intitulado “*Estudo Controlado das Funções Executivas no Transtorno Bipolar*”, apresentado pelo Departamento de Psiquiatria. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento após terem sido amplamente informados sobre o estudo.

A autora da tese realizou todas as avaliações neuropsicológicas, bem como a correção dos protocolos, o preparo do banco de dados no programa SPSS e o levantamento de informações sobre os pacientes a partir do banco de dados do PROMAN, quais sejam: medicação em uso na data da testagem, presença ou ausência de sintomatologia psicótica e de comorbidades, idade de início do transtorno, número de episódios, tempo de doença e a pontuação das Escalas de Hamilton para Depressão – 21 itens (Hamilton, 1960) e de Young para Mania (Young *et al.*, 1978).

4.1. Seleção de pacientes com Transtorno Bipolar.

Os pacientes que participaram do estudo eram acompanhados no ambulatório do Projeto de Assistência e Pesquisa em Transtorno Bipolar (PROMAN) ou no ambulatório geral do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (IPq-HCFMUSP).

A amostra foi composta por 25 pacientes diagnosticados com Transtorno Bipolar tipo I, em eutimia. O critério de eutimia foi definido clínico responsável pelo atendimento e pela pontuação em duas escalas (Hamilton, 1960; Young *et al.*, 1978). As avaliações neuropsicológicas foram iniciadas em abril de 2004 e finalizadas em maio de 2005.

4.1.1. Critérios de Inclusão

- a) Diagnóstico psiquiátrico de Transtorno Bipolar segundo o DSM-IV (APA, 1994).
- b) Idade entre 18 e 50 anos.
- c) Em eutimia por, pelo menos quatro semanas; critério este definido por um escore total menor que 7 (sete) em duas escalas: Escala de Hamilton para Depressão – 21 itens (Hamilton, 1960) e na Escala de Young para Mania (Young *et al.*, 1978).
- d) Com escolaridade mínima do ensino fundamental completo.

4.1.2. Critérios de Exclusão

- a) Transtorno do Humor induzido por Substância, Transtorno Esquizoafetivo ou Retardo Mental.

-
- b) História de dependência de álcool ou drogas ou uso abusivo de álcool ou drogas nos últimos seis meses.
 - c) História de crises convulsivas.
 - d) Uso de topiramato e benzodiazepínicos nas duas últimas semanas.
 - e) Quociente Intelectual Total menor do que 80.

4.1.3. Avaliação Clínica e Instrumentos de Avaliação para o Grupo de Pacientes

- a) Anamnese: A entrevista de anamnese clínica para coleta de informações demográficas, tais como: idade, sexo, cor, estado civil e escolaridade, e dados sobre a sintomatologia, diagnóstico e história familiar de transtornos psiquiátricos eram realizadas pelos médicos responsáveis pelo caso.
- b) Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Transtornos do Eixo I (Del-Bem *et al.*, 2001): Desenvolvida especificamente para a avaliação de transtornos psiquiátricos.
- c) Escalas de avaliação clínica: Após a entrevista de anamnese foram aplicadas duas escalas para determinar o estado de eutimia, quais sejam:
 - Escala de Depressão de Hamilton - HAM-D (21 itens) (Hamilton, 1960), composta de vinte e um itens, avaliados de acordo com a frequência e a intensidade dos sintomas depressivos.
 - Escala de Young para Mania (Young *et al.*, 1978), composta por 11 itens graduados em cinco níveis de gravidade crescente.

As escalas foram aplicadas pelos mesmos profissionais que realizaram a entrevista de anamnese. O índice de confiabilidade dos quatro médicos responsáveis pela aplicação das escalas era alto ($Kappa = 0,89$).

4.2. Seleção do Grupo Controle

Os voluntários sem diagnóstico psiquiátrico eram participantes de um Projeto Temático da FAPESP intitulado "*Estudo Psicobiológico da Regulação Emocional a partir dos Efeitos Antidepressivos*" (Projeto Temático FAPESP: 01/00189-9), coordenado pelo Prof. Dr. Valentim Gentil e pela Profa. Dra. Clarice Gorestein, do LIM-23 (Laboratório de Investigações Médicas) no Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP.

4.2.1. Critérios de Inclusão

- a) Voluntários sadios com idades de 21 a 50 anos.
- b) Ensino fundamental completo como escolaridade mínima.
- c) Residência na cidade de São Paulo, em decorrência da presença semanal para realizar os exames do protocolo da pesquisa.
- d) Escore no questionário *Self Report Questionnaire* (SRQ -20) abaixo do ponto de corte, sendo este: pontuação menor ou igual a 5 para homens e menor ou igual a 7 para mulheres (Mari e Williams, 1986).

4.2.2. Critérios de Exclusão

- a) Presença de condições clínicas crônicas e agudas, como por exemplo, asma atual, úlcera, hipertensão, diabetes, insuficiência hepática ou renal, doença tireoideana, doenças cardíacas ou infarto recente, enxaqueca, convulsões, doenças neurológicas, etc.
- b) História ou presença de abuso de álcool ou outras drogas psicoativas.
- c) História de tentativa de suicídio.

-
- d) Escore na Escala de Hamilton para Depressão de 21 itens (HAM-D) maior que 7 (Hamilton, 1960).
 - e) Presença dos seguintes diagnósticos psiquiátricos identificados através da entrevista SCID – *lifetime* (First *et al.*, 1995): transtorno bipolar, depressão maior, distímia, transtornos de ansiedade.
 - f) História de depressão subsindrômica, transtorno misto de ansiedade e depressão nos últimos cinco anos, segundo critérios da CID-10 (OMS, 1994).
 - g) História familiar (parentes em primeiro grau e avós) de doenças psiquiátricas, tais como: psicoses, depressão recorrente e transtorno bipolar.
 - i) Presença de gravidez ou amamentação, ou história de parto nos últimos seis meses.
 - j) História de tratamento com medicamentos psicoativos nos seis meses anteriores à seleção.
 - k) Quociente Intelectual Total menor do que 80.

4.2.3. Avaliação Clínica e Instrumentos de Avaliação para o Grupo Controle

- a) Self - Report Questionnaire - SRQ-20 (Mari e Williams, 1986) – Trata-se de um questionário de identificação de transtornos psiquiátricos, que avalia sintomas observados nos trinta dias anteriores ao teste através de 20 perguntas respondidas com "sim" ou "não".
- b) Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Transtornos do Eixo I (Del-Bem *et al.*, 2001).
- c) Family History Screen (Weissman *et al.*, 2000): Instrumento de rastreamento de antecedentes familiares (pais, irmãos e filhos biológicos).

d) Escala de Depressão de Hamilton - HAM-D – 21 itens. (Hamilton, 1960).

4.3. Casuística Final

Inicialmente foram avaliados 73 indivíduos, sendo, 32 pacientes e 41 controles. No entanto após abertura do banco de dados foi necessário excluir da amostra 10 controles e 7 pacientes pelos seguintes motivos:

Em relação aos controles ocorreu que:

- A examinadora foi informada após a avaliação que, um controle havia respondido ao SCID de forma desleal porque queria a gratificação oferecida pela participação no projeto temático (FAPESP 01/00189-9).
- Três controles estavam medicados na época da avaliação, em decorrência da participação deles no referido projeto (FAPESP 01/00189-9).
- Dois controles não colaboraram com a aplicação das provas.
- Quatro controles tiveram QI Total abaixo de 80.

Quanto aos pacientes:

- Um paciente estava medicado com Rivotril (Benzodiazepínico) no dia da aplicação das provas.
- Seis pacientes tiveram QI Total abaixo de 80.

Assim, foram analisados para este trabalho 25 pacientes e 31 controles.

4.4. Procedimentos

4.4.1. Procedimentos relacionados aos pacientes

Os pacientes selecionados foram submetidos ao protocolo de avaliação dos médicos responsáveis pelo caso, o qual incluía a aplicação de duas escalas de avaliação clínica dos sintomas de depressão e mania. Se o paciente estivesse eutímico, outra consulta era agendada no intervalo de trinta dias, para que as escalas fossem reaplicadas. Aqueles que continuavam eutímicos no momento da segunda aplicação das escalas eram encaminhados à secretária do PROMAN, que procedia o agendamento imediato para a avaliação.

4.4.2. Procedimentos relacionados aos controles

Em relação aos procedimentos relacionados ao estudo dos sujeitos controles (projeto temático), a pré-seleção era feita mediante entrevista telefônica, na qual eram colhidos os dados demográficos, dados clínicos a respeito da presença de condições agudas e crônicas, e aplicação do questionário SRQ.

Em um segundo momento era realizada a avaliação psiquiátrica da qual constava a aplicação do SCID, do questionário *Family History Screen*, para rastrear antecedentes familiares e da Escala de Depressão de Hamilton. Todos estes instrumentos foram aplicados por profissional treinado.

Por último os pacientes faziam exames físicos e laboratoriais, os quais incluíam: exame dos sinais vitais (peso, pressão arterial e pulso) e altura; eletrocardiograma e exames laboratoriais, tais como: hemograma, uréia e creatinina, sódio e potássio, cálcio e magnésio, enzimas epáticas (TGO e TGP), gama glutamil transferase, fosfatase

alcalina, glicemia de jejum, ácido úrico, proteína C reativa, T4 livre e TSH (hormônio tireoidiano), prolactina, urina tipo I, beta HCG para os sujeitos do sexo feminino.

A secretária do LIM encaminhava uma lista de pessoas para a secretária do PROMAN para que fossem efetuados os agendamentos.

4.3.3. Procedimentos relacionados à participação dos pacientes e dos controles na Avaliação Neuropsicológica

Tendo em vista que a examinadora estava "cega" quanto ao estado clínico dos participantes, procedimentos anteriores à realização das provas neuropsicológicas foram realizados pela secretária do PROMAN, quais sejam: agendamento da avaliação, explicação do conteúdo do "Termo de Consentimento Informado" e, de acordo com o grupo que estava inserido, pagamento do reembolso pelo transporte ou da gratificação pela participação, após o término da avaliação.

A avaliação neuropsicológica foi realizada de forma individual, tendo a sessão à duração aproximada de duas horas e meia a três horas, considerando-se um intervalo de cinco minutos, que eram concedidos aproximadamente após uma hora e trinta minutos do início da avaliação. A aplicação das provas neuropsicológicas seguiram uma ordem fixa de apresentação, sendo que aquelas que requeriam centralização direta da atenção e memorização foram apresentadas logo no início da sessão por serem mais susceptíveis ao cansaço.

4.5. Instrumentos utilizados na Avaliação Neuropsicológica

4.5.1. Avaliação da Esfera Atencional

- **Stroop Color-Word Test** (Spreeen e Strauss, 1998a)

O que a prova avalia: Atenção seletiva, flexibilidade mental e controle inibitório (componentes importantes do funcionamento executivo). Para um bom desempenho é necessária capacidade de concentração para conseguir focalizar estímulos específicos, suprimindo aqueles distrativos.

Descrição do material e procedimento de aplicação: Esta prova é composta por três cartões com seis séries de quatro itens. No primeiro cartão as séries são apresentadas na forma de retângulos, coloridos randomicamente em verde, rosa, azul ou marrom. O examinando deve dizer o nome das cores o mais rápido possível. O segundo cartão contém quatro palavras comuns e com poucas letras ("CADA" – HOJE" – "NUNCA" – "TUDO" ¹), escritas nas mesmas cores que as apresentadas no primeiro cartão e distribuídas da mesma maneira em relação à quantidade de seqüências e à forma randomizada. É solicitado ao examinando que diga o nome das cores com que as palavras foram escritas, o mais rápido possível. Da mesma forma que o item anterior, o sujeito não deve ler a palavra, apenas mencionar a cor da tinta com que a palavra foi escrita. O terceiro cartão, e o mais difícil da prova apresenta os nomes de uma das cores dos cartões anteriores, os quais foram escritos utilizando-se as mesmas cores de tinta; por exemplo: palavra "AZUL" escrita com a cor marrom. Nesta parte, novamente o

¹ A tradução das palavras desta prova foi realizada pela Dra. Cândida Helena Pires de Camargo, neuropsicóloga, Diretora do Serviço de Psicologia e Neuropsicologia do IPq-HCFMUSP, para fins de pesquisa.

examinando deve nomear a cor da tinta com que a palavra foi escrita e não ler a palavra. Assim, em quaisquer dos três cartões os examinandos devem tão somente nomear as cores, não devendo ler o que está escrito.

Avaliação: O tempo utilizado para a conclusão da tarefa é registrado em uma folha de anotações do examinador, assim como os erros, os quais podem ser corrigidos pelas indicações das respostas corretas constantes da folha de anotações. Não foram registradas as autocorreções ou os reparos.

- **Trail Making Test** (Spreeen e Strauss, 1998b)

O que a prova avalia: O objetivo desta prova é avaliar a atenção alternada, a qual requer que o examinando alterne o foco atencional entre dois estímulos concorrentes.

Descrição do material e procedimento de aplicação: A prova é composta por duas partes, sendo a execução de ambas cronometrada. Cada parte da prova possui um breve treino, a fim de se certificar que o examinando compreendeu a tarefa. Na parte A, 25 números envoltos em círculos são distribuídos randomicamente por uma folha. O examinando deve unir os números de "1" a "25" seqüencialmente, no menor intervalo de tempo possível. Os erros são corrigidos pelo examinador durante a prova sem interrupção do cronômetro e computados no resultado final. Ao final, marca-se o tempo utilizado pelo examinando para cumprir esta etapa da prova. Na parte B, o examinando deve ligar seqüencial e alternadamente números ("1" a "13") e letras ("A" a "M"), também envoltos em círculos e distribuídos de forma aleatória pela folha. Pede-se que o examinando evite retirar o lápis da folha.

Avaliação: O escore corresponde ao tempo em segundos que o examinando despendeu para cumprir a tarefa. Os erros são corrigidos pelo examinador durante a prova sem interrupção do cronômetro e computados no resultado final.

- **Código** (Wechsler, 1997b)

O que a prova avalia: Velocidade no processamento da informação no que tange à capacidade de fazer associações com certa rapidez. São necessárias manutenção atencional e boa habilidade visomotora.

Descrição do material e procedimento de aplicação: Prova da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos, na qual o examinando associa números e símbolos o mais rápido que conseguir. No alto da folha há um “gabarito”, o qual apresenta números de "1" a "9", cada qual com um símbolo gráfico correspondente, fácil de ser reproduzido. Abaixo do gabarito, há sete tabelas com duas linhas e 20 colunas; na primeira linha são impressos os números de "1" a "9", distribuídos aleatoriamente. Na segunda linha, e abaixo de cada número, os símbolos correspondentes devem ser reproduzidos graficamente pelo examinador. Na primeira tabela, os sete estímulos iniciais são destinados a treino. Após o treino, inicia-se a contagem do tempo, permitindo 120 segundos para execução. O examinando é orientado a não corrigir erros em decorrência da contagem do tempo.

Avaliação: A pontuação desta prova corresponde ao número de reproduções corretas. Os erros também são computados.

4.5.2. Avaliação da Memória de Trabalho: As provas Span Espacial (Direto e Inverso) e Seqüência de Números e Letras da escala Wechsler (1997a) fornecem um índice para este tipo de memória, abrangendo tanto o processamento da informação auditiva como da visuo-espacial.

- **Span Espacial Direto e Inverso** (Wechsler, 1997a)

O que a prova avalia: A primeira parte avalia a amplitude atencional para estímulos visuo-espaciais e a segunda, a memória imediata e o controle mental.

Descrição do material e procedimento de aplicação: Prova da Escala Wechsler de Memória, composta por seqüências que aumentam a quantidade de estímulos progressivamente e em cada série há duas tentativas diferentes. As seqüências são apresentadas em um tabuleiro contendo 10 cubos azuis, espalhados aleatoriamente. Pela posição que os cubos são apresentados, o examinador consegue visualizar um número impresso em um dos seus lados, mas o examinando não tem acesso a esta informação. Assim, o examinador aponta para uma série de cubos e o examinando deve, imediatamente após a apresentação, reproduzir as mesmas localizações na seqüência correta. As primeiras seqüências são compostas por dois movimentos e as últimas atingem nove movimentos espaciais.

Avaliação: Os acertos são pontuados e a prova é interrompida quando o examinando erra duas seqüências da mesma série.

- **Seqüências de Letras e Números** (Wechsler, 1997b)

O que a prova avalia: Esta prova exige atenção dividida e memória de trabalho, ou seja, requer que o examinando possa responder a duas tarefas simultaneamente ou a múltiplos elementos de uma tarefa mental complexa. Para tal, é necessário que ele mantenha na memória os elementos que compõem a atividade em questão.

Descrição do material e procedimento de aplicação: Prova da Escala Wechsler de Memória, a qual consiste na apresentação verbal de seqüências compostas por números e letras misturados. As seqüências aumentam progressivamente a quantidade de estímulos, sendo que a primeira possui três estímulos e a última, oito; há três tentativas diferentes para cada série.

Avaliação: Os acertos são pontuados e a prova é interrompida quando ocorre fracasso na reprodução verbal das três tentativas de uma determinada seqüência. O máximo de pontos obtidos é 21.

4.5.3. Processos de Memória

- **Memória Lógica I e II** (Wechsler, 1997b)

O que a prova avalia: Memória verbal através da evocação de histórias².

Descrição do material e procedimento de aplicação: Prova da Escala Wechsler de Memória composta por duas histórias denominadas “História A” e “História B”. A primeira narra um assalto vivido por uma cozinheira e a segunda, a desistência do personagem em sair de casa após assistir um noticiário sobre a chegada de uma

tempestade. A primeira história é lida ao examinando o qual, imediatamente após a apresentação, deve tentar lembrar o maior número de eventos possível. A segunda história é apresentada por duas vezes consecutivas e, a cada apresentação, o examinando deve tentar relembra-la. Após 30 minutos, pede-se ao examinando para que relembre as duas histórias. Em seguida à recordação das histórias, são feitas 30 perguntas a respeito das respectivas narrativas.

Avaliação: Esta prova fornece seis medidas. Segue-se o índice, o cálculo e a interpretação correspondente:

- Recuperação imediata ("Memória Lógica I"): soma das pontuações da evocação da "História A" e da primeira evocação da "História B" – máximo de 50 pontos. Este cálculo fornece um índice de memória imediata para estímulos com encadeamento semântico.
- Recuperação total ("Memória Lógica I") : soma das pontuações obtidas na evocação da "História A" e nas duas evocações da "História B" – máximo de 75 pontos. Este índice demonstra a memorização do examinando quando pôde contar com a repetição do estímulo.
- Curva de Aprendizagem: subtração da pontuação da segunda pela primeira evocação da "História B" – pontuação mínima de 25 pontos negativos e máxima de 25 pontos positivos. Este índice avalia a melhora na capacidade de aprendizagem com a repetição do estímulo.

² A tradução das histórias desta prova foi realizada pela Dra. Cândida Helena Pires de Camargo, neuropsicóloga, Diretora do Serviço de Psicologia e Neuropsicologia do IPq-HCFMUSP, para fins de pesquisa.

- Recuperação de Longo Prazo ("Memória Lógica II"): soma das pontuações da recuperação após 30 minutos das duas histórias – máximo de 50 pontos. Medida da memória tardia para estímulos semânticos.
- Porcentagem de Retenção: obtido através da divisão da pontuação em "Memória Lógica II" pela pontuação em "Memória Lógica I", resultado este multiplicado por 100. Esta medida tem a finalidade de avaliar quanto o examinando manteve destas informações na memória após intervalo de tempo.
- Medida de Reconhecimento: pontuação obtida através da soma das respostas corretas às 30 perguntas sobre ambas as histórias – cada resposta correta corresponde a um ponto e o máximo a ser obtido é de 30 pontos. Objetiva-se verificar a memória de fixação dos estímulos semânticos, através do fornecimento de pistas.

- **Memória para Faces I e II** (Wechsler, 1997b)

O que a prova avalia: Memória visual através da evocação de faces.

Descrição do material e procedimento de aplicação: Prova da Escala Wechsler de Memória, na qual são apresentadas, em cartões isolados, 24 fotografias de faces humanas. O examinando deve observá-las cuidadosamente, tentando memorizá-las. Em seguida à exposição, é solicitada a identificação das faces que foram apresentadas inicialmente ("faces-alvo"), dentre 48 cartões contendo faces, (dentre as quais 24 fazem parte do grupo inicial). Após intervalo de 30 minutos, são novamente apresentadas as 48 faces e, uma vez mais, o examinando deve lembrar-se das 24 faces iniciais.

Avaliação: A cada identificação correta credita-se 1 ponto e a soma dos acertos indica o resultado bruto (Faces I e II). A pontuação de "Faces I" fornece o índice de recuperação

imediate visual, ao passo que "Faces II", o de memória visual tardia. O cálculo da porcentagem de retenção é feito pela divisão da pontuação de "Faces II" pela pontuação de "Faces I", sendo o resultado multiplicado por 100. Resultados acima de 100% mostram que o examinando desempenhou-se melhor após intervalo de tempo.

- **Memória para Cenas** (Wechsler, 1997b)

O que a prova avalia: Memória visual através da evocação de cenas.

Descrição do material e procedimento de aplicação: Prova da Escala Wechsler de Memória, na qual são apresentadas quatro cenas que mostram quatro personagens realizando diferentes ações em locais distintos. Os personagens que apareceram em algumas cenas representam uma família com seis membros, sendo eles: casal de avós, casal de pais e casal de filhos, além de um cachorro. Estes personagens são primeiramente apresentados em uma foto para que o examinando os identifique. As cenas são apresentadas na seqüência e são denominadas da seguinte forma: "Cena do Piquenique", "Cena da Loja", "Cena do Jardim" e "Cena do Jantar". É solicitado ao examinando que observe com cuidado todas as situações uma vez que, após cada apresentação (com duração de 10 segundos), serão feitas perguntas a respeito de cada uma das cenas. Em seguida à apresentação das quatro cenas, mostra-se ao examinando uma folha dividida em quadrantes e pergunta-se quem eram os personagens que estavam na primeira cena ("Cena do Piquenique"), em qual dos quadrantes eles estavam e o que faziam naquela situação. O mesmo procedimento é feito em relação às demais cenas (Cenas I).

Avaliação: Cada um dos itens: identificação do personagem, do quadrante ocupado, descrição da ação executada e do objeto da ação recebe o valor de um ponto. Por exemplo: identificar "a avó" (1 ponto), no quadrante superior direito (1 ponto), "temperando" (1 ponto) "a salada" (1 ponto). A pontuação máxima da prova é de 64 pontos. Após intervalo de 30 minutos, as folhas divididas em quatro quadrantes são novamente apresentadas e o examinando deve tentar lembrar das cenas, da mesma maneira como em "Cenas I"; a pontuação segue o mesmo critério (Cenas II). O cálculo da porcentagem de retenção é feito pela divisão da pontuação de "Cenas II" (recuperação tardia) pela pontuação de Cenas I (recuperação imediata), multiplicada por 100. Resultados acima de 100% mostram melhor desempenho após intervalo de tempo.

- **Lista de Palavras** (Wechsler, 1997a)

O que a prova avalia: Capacidade de aprendizagem e suscetibilidade à interferência nos processos atencionais e de memória.

Descrição do material e procedimento de aplicação: Uma lista de 12 palavras ³ é repetida verbalmente em quatro tentativas consecutivas (lista A). A cada tentativa o examinando deve tentar lembrar o máximo de palavras possível. A ordem de apresentação verbal das palavras para o examinador é fixa durante todas as tentativas, mas a repetição feita pelo examinando é livre. Na primeira tentativa, é dada a instrução de que será lida uma lista de palavras que devem ser memorizadas, não importando a ordem de evocação. A partir da segunda tentativa, pede-se para que tente lembrar o

³ A tradução realizada pela Dra. Cândida Helena Pires de Camargo, neuropsicóloga, Diretora do Serviço de Psicologia e Neuropsicologia do IPq-HCFMUSP, para fins de pesquisa .

maior número de palavras, mesmo as que já foram mencionadas anteriormente. Ao término da quarta tentativa, uma outra lista é apresentada ao examinando, com palavras diferentes àquelas da primeira lista (lista B). O examinando é solicitado a lembrar o máximo de palavras possível dessa nova lista, a qual é apresentada apenas uma única vez, objetivando uma atividade de interferência uma vez que, imediatamente após a evocação da "lista B", o examinando é solicitado a mencionar as palavras da "lista A". Após intervalo de 30 minutos, o examinando é novamente solicitado a evocar as palavras da "lista A". Ao término desta etapa, é feita a fase de reconhecimento, na qual são lidas 24 palavras, dentre as quais 12 pertencem à "lista A"; cabe ao examinando identificá-las.

Avaliação: Em todas as tentativas o examinador deve registrar as palavras mencionadas na folha de resposta. O número de palavras evocadas em cada tentativa é somado, fornecendo a medida de recuperação total no processo de aprendizagem. A curva de aprendizagem é obtida subtraindo-se o total de palavras da quarta tentativa do total de palavras da primeira tentativa. A recuperação da "lista A", logo após a apresentação e evocação da lista B, fornece uma medida de recuperação de curta duração. A fase do reconhecimento, na qual são lidas 24 palavras, dentre as quais 12 pertencem a lista original, é importante para diferenciar entre déficit na evocação espontânea dos estímulos e prejuízo da capacidade de memorização. O cálculo da porcentagem de retenção é feito pela divisão da pontuação obtida após os 30 minutos de intervalo (Lista de Palavras II) e pela pontuação total obtida pela soma das quatro tentativas no processo de aprendizagem (Lista de Palavras I), resultado este multiplicado por 100. Resultados acima de 100% mostram melhor desempenho intervalo de tempo.

4.5.4. Fluência Verbal

- **Fluência Verbal – F.A.S.** (Spreeen e Strauss, 1998c)

O que a prova avalia: Fluência verbal, controle inibitório e uso de estratégias. Trata-se de uma atividade considerada como sendo sensível à avaliação das funções executivas, por requerer estratégia adequada para conclusão correta da tarefa.

Descrição do material e procedimento de aplicação: Necessário apenas papel e caneta para anotar as repostas. O examinando é solicitado a lembrar palavras que iniciem com uma determinada letra do alfabeto ("F", "A" e "S"), a cada vez, permitindo-se o tempo de um minuto por tentativa. Quando da instrução, são fornecidas algumas regras para a evocação das palavras, a saber:

- Não mencionar palavras derivadas, como por exemplo: "casa", "casamento", "casado". Apenas uma destas seria considerada correta; as outras seriam pontuadas como erros.
- Não conjugar verbos. Apenas um dos tempos verbais seria considerado correto; os demais não receberiam pontuação.
- Não mencionar nomes próprios (tais como nomes de pessoas, cidades, estados, marcas famosas). Estes não seriam aceitos em qualquer hipótese.

Avaliação: São contados os acertos e erros.

4.5.5. Flexibilidade Mental

- **Wisconsin Card Sorting Test** (Heaton, 1981; Spreen e Strauss, 1998d)

O que a prova avalia: Habilidade para formar conceitos abstratos e a flexibilidade mental em tarefa que requer a manutenção atencional quando é necessário identificar e seguir um mesmo critério, ou mesmo quando é preciso modificá-lo a partir de *feedbacks* externos.

Descrição do material e procedimento de aplicação: Foi utilizada a versão reduzida do teste composta por 64 cartões, os quais devem ser combinados com um entre quatro cartões dispostos em frente ao examinando, seguindo um dos critérios possíveis: "cor", "forma" ou "quantidade". O examinador, que não pode explicar efetivamente a prova, orienta apenas para o objetivo de combinar os cartões segundo um dos critérios escolhido em determinada circunstância pelo examinando e responde se a combinação está correta ou incorreta. Cabe ao examinando descobrir qual o critério que está sendo esperado. No entanto, a cada dez combinações corretas, o examinador muda o critério e o mesmo deve ser feito pelo examinando que, neste momento necessita, novamente, acertar o critério esperado, uma vez que a mudança de critério não é informada ao examinando.

Avaliação: As medidas obtidas nesta prova, que foram utilizadas na pesquisa são:

- Número de categorias corretas: quantidade de grupos de 10 cartas consecutivas que o examinando conseguiu completar, seguindo um determinado critério.
- Erros Perseverativos: número de cartões combinados erroneamente e que representam a persistência do examinando em um tipo de resposta incorreta, seja por representar a preferência do examinando, seja por se caracterizar como combinação considerada

como correta anteriormente à mudança de critério pelo examinador. Este comportamento indica prejuízo ou resistência do examinando em mudar o modo de resolver a tarefa. É uma importante medida de rigidez no pensamento e indica certo comprometimento funcional em regiões frontais.

- Respostas perseverativas: definidas como respostas ambíguas, ou seja, que satisfazem a dois critérios simultaneamente, sendo um deles, considerado correto no estágio anterior.
- Perda de set: quando ocorre um erro após cinco respostas corretas. Indica falha na manutenção atencional.

- **Teste de Hayling e Brixton** (Burgess e Shallice, 1997)

O que a prova avalia: Esta tarefa é considerada como uma medida sensível de funcionamento executivo, porque requer que o examinando responda a uma situação inusitada, de modo não convencional.

Descrição do material e procedimento de aplicação: O teste é composto por duas seções e, em cada uma delas, há 15 afirmações incompletas⁴, faltando apenas a palavra final. Na primeira seção (Seção 1), o examinando deve ouvir a afirmação e completá-la verbalmente, o mais rápido possível, com uma palavra que faça sentido; contudo, na segunda seção (Seção 2), o examinando deve completar a afirmação com uma palavra que não faça sentido, o que requer a utilização da flexibilidade mental.

Avaliação: Três medidas podem ser obtidas, sendo estas:

⁴ A tradução das frases desta prova foi realizada pela Dra. Cândida Helena Pires de Camargo, neuropsicóloga, Diretora do Serviço de Psicologia e Neuropsicologia do IPq-HCFMUSP, para pesquisa.

- Velocidade para iniciar uma resposta convencional: esta medida é obtida pela soma dos segundos na "Seção 1".
- Velocidade para resolver uma situação não convencional: esta medida é obtida pela soma dos segundos na "Seção 2".
- Respostas incorretas: podem ocorrer nas duas seções, embora seja mais comum sua ocorrência na "Seção 2", já que, em função de impulsividade, o examinando pode fornecer uma resposta que, de fato, complete a frase. Deste modo, são consideradas respostas erradas:
 - a) Palavras que apresentam uma conexão óbvia com a frase. Por exemplo: “*Os tubarões atacam muito perto da _____*”. Resposta: “*praia*”.
 - b) Palavras que não se adaptam de forma clara à sentença, mas que pertencem à mesma categoria semântica da resposta que seria convincente para a frase. Por exemplo: “*Colocaram o bolo para assar _____*”. Resposta: “*na pia*”.
 - c) Palavras que tenham um sentido cômico na frase ou contraditório, como por exemplo: “*Ela ligou para o marido no seu _____*”. Resposta: “*funeral*”.
 - d) Palavras que seriam a palavra oposta à esperada. Por exemplo: “*Eles foram o mais longe _____*”. Resposta: “*que não poderiam*”.
 - e) Palavras que combinam com a última palavra da frase, mesmo que não tenha relação alguma com a frase toda.

4.5.6. Planejamento

- **Figura Complexa de Rey** (Rey, 1999)

O que a prova avalia: Habilidade visoconstrutiva, capacidade de planejamento e estratégias para solução de problemas.

Descrição do material e procedimento de aplicação: Nesta prova, o examinando copia uma figura gráfica bidimensional complexa.

Avaliação: A avaliação consta de duas etapas: 1) a pontuação pela reprodução adequada das partes que compõem a figura e 2) a forma como ele apreende os dados perceptivos (se o examinando é capaz de seguir uma certa organização das partes em uma estrutura definida, em que cada detalhe tem uma função no todo, o que indicaria capacidade de planejamento). A pontuação pela exatidão na reprodução da figura seguirá os critérios definidos em seu manual (Rey, 1999) e o score máximo é de 36 pontos. A avaliação do planejamento na reprodução do modelo será feita pela Escala de Organização de Savage (Savage *et al.*, 1999; 2000) e a pontuação máxima é de 6 pontos.

- **Cubos** (Wechsler, 1999)

O que a prova avalia: Organização, percepção, análise e síntese. Esta prova é considerada como uma boa medida de inteligência não verbal. Requer boa coordenação visomotora para reproduzir constructos abstratos.

Descrição do material e procedimento de aplicação: São utilizados cubos coloridos (com dois lados pintados em vermelho, dois lados pintados em branco e outros dois lados pintados em branco / vermelho) e 13 modelos em plano gráfico. O sujeito deve observar o modelo e reproduzi-los utilizando os cubos. A prova é cronometrada e a

pontuação é creditada por um escore que se situa dentro de uma faixa de tempo, por exemplo, de 1 a 10 segundos credita-se 7 pontos. A rapidez e a facilidade com que o examinando percebe as relações entre os cubos apresentados e o modelo desenhado, bem como o planejamento e o estabelecimento de estratégias fornecem indícios a respeito do nível de conceitualização visuo-espacial (Cunha, 2002).

Avaliação: O escore máximo é de 71 pontos. São 13 modelos a serem construídos, mas a prova é interrompida após dois erros consecutivos, seja por falha na organização das peças ou por ultrapassagem do tempo limite de execução.

- **Armar Objetos** (Wechsler, 1997b)

O que a prova avalia: Antecipação e programação de elementos parciais em um todo.

Descrição do material e procedimento de aplicação: São apresentadas cinco figuras familiares dispostas em peças como em um quebra-cabeça. Assim como em "Cubos", a prova é cronometrada e, quanto menor o tempo utilizado para realizar a tarefa, maior será a pontuação creditada.

Avaliação: O escore máximo que pode ser obtido é de 52 pontos.

4.5.7. Capacidade de Julgamento e Crítica

- **Arranjo de Figuras** (Wechsler, 1997b)

O que a prova avalia: Planejamento envolvendo eventos seqüenciais, ou seja, requer a capacidade de antecipação e de planejamento, o que possibilita prever ou predizer eventos futuros, condição importante no controle de atitudes impulsivas. Dificuldade nesta prova sugere envolvimento de lobo temporal direito ou mesmo de disfunção

frontal, quando na presença de respostas impulsivas, nas quais se desconsidera a situação global.

Descrição do material e procedimento de aplicação: Trata-se de uma prova da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (*Wechsler Adult Intelligence Scale*), na qual são apresentados 11 conjuntos de figuras com as quais o examinando consegue formar uma história. Para tal, é necessário que descubra a seqüência e ordene as figuras a fim de dar-lhes um sentido. Há um tempo-limite para cada execução. Em cada arranjo há um tema principal, que pode ser identificado pela compreensão do significado de uma relação interpessoal, interpretando-a, “*julgando suas implicações, determinando prioridades e antecipando suas conseqüências, num certo âmbito sociocultural*” (Cunha, 2002, p. 585).

Avaliação: Ultrapassar o tempo limite para a construção das historietas implica em escore "zero". Acertos são pontuados com escore "2"; no entanto, há algumas histórias que oferecem uma segunda opção de organização, não tão elaborada, para a qual é atribuído escore de um ponto. A descontinuidade da aplicação da prova ocorre após quatro erros consecutivos. O escore máximo para esta prova é de 22 pontos.

- **Compreensão** (Wechsler, 1997b)

O que a prova avalia: Capacidade de julgamento prático na vida diária, ajustamento e maturidade social, a partir do conhecimento de normas sócio-culturais.

Descrição do material e procedimento de aplicação: Trata-se de uma prova da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (*Wechsler Adult Intelligence Scale*), na qual são

lidas 18 questões que fazem referência ao uso de raciocínio prático. O sujeito deve respondê-las expressando livremente sua opinião.

Avaliação: As respostas podem receber escore zero (erro), um ponto (respostas pouco elaboradas) e dois pontos (respostas bem elaboradas, com boa referência às normas sociais envolvidas nas questões). O escore máximo é de 33 pontos e a prova pode ser interrompida após quatro escores "zero".

4.5.8. Avaliação das Habilidades Sociais

- **Escala de Habilidades Sociais** (Del Prette e Del Prette, 2001)

O que a prova avalia: A expressividade das habilidades sociais.

Descrição do material e procedimento de aplicação: Questionário composto por 38 itens, cada um deles descrevendo uma situação de interação social (A) e uma possível reação a ela (B). Na instrução, o examinando é solicitado a fazer uma estimativa da frequência com que reage da forma descrita em cada item, considerando o total de vezes em que se encontrou naquela situação; como por exemplo: “*Em um grupo de pessoas desconhecidas (A), fico à vontade, conversando naturalmente (B)*”. A escala de resposta é a seguinte:

- Marcar a letra “A” para nunca ou raramente: em cada 10 situações deste tipo, reajo desta forma no máximo 2 vezes.
- Marcar a letra “B” para pouca frequência: em cada 10 situações deste tipo, reajo desta forma de 3 a 4 vezes.
- Marcar a letra “C” para regular frequência: em cada 10 situações deste tipo, reajo desta forma de 5 a 6 vezes.

- Marcar a letra “D” para muito freqüentemente: em cada 10 situações deste tipo, reajo desta forma de 7 a 8 vezes.
- Marcar a letra “E” para sempre ou quase sempre: em cada 10 situações deste tipo, reajo desta forma de 9 a 10 vezes.

O examinando deve responder a todas as questões, mesmo àquelas que descrevem situações não experimentadas; nestes casos, é necessário imaginar como seria a reação diante daquela situação. Para minimizar o efeito de desejabilidade social o qual, segundo os autores, é inevitável em instrumentos de auto-relato, 15 dos 38 itens foram redigidos com fraseado negativo, ou seja, a reação sugerida é indicadora de falta de habilidade, como por exemplo no item 22: “*Ao ser solicitado(a) por um(a) colega para colocar seu nome em um trabalho feito sem a sua participação, acabo aceitando, mesmo achando que não devia*”. Nestes 15 itens, ao contrário dos restantes, freqüências maiores são tomadas como indicadoras de déficits e freqüências menores como indicadoras de recursos em habilidades sociais. A computação dos escores, que variam de 0 a 4 pontos, é inversa nestes itens. Finalizada a prova, coloca-se o crivo de correção sob a folha de resposta, que definirá a pontuação de cada item. Os itens estão divididos em cinco fatores, sendo estes:

- F1: Enfrentamento e auto-afirmação com risco – os itens deste fator retratam situações interpessoais em que a demanda de reação ao interlocutor se caracteriza, principalmente, pela afirmação e defesa de direitos e de auto-estima, com risco potencial de reação indesejável (possibilidade de rejeição, de réplica ou de oposição) por parte do interlocutor. O F1 ("Fator 1") avalia o conceito de assertividade. Um

exemplo de item deste fator é: “*Quando um(a) amigo(a) a quem emprestei dinheiro, esquece de me devolver, encontro um jeito de lembrá-lo(a)*”.

- F2: Auto-afirmação na expressão de sentimento positivo – os itens retratam demandas interpessoais de expressão de afeto positivo e de afirmação da auto-estima, com risco mínimo de reação indesejável, como por exemplo: “*Quando alguém faz algo que eu acho bom, mesmo que não seja diretamente a mim, faço menção a isso, elogiando-o(a) na primeira oportunidade*”.
- F3: Conversação e desenvoltura social – os itens retratam situações sociais neutras de aproximação com risco mínimo de reação indesejável demandando, principalmente, “traquejo social” na conversação, atitude que supõe conhecimento das normas de relacionamento cotidiano, como no caso do item: “*Quando estou com uma pessoa que acabei de conhecer, sinto dificuldade em manter um papo interessante*”.
- F4: Auto-exposição a desconhecidos e situações novas – inclui itens que descrevem situações que envolvem a abordagem a pessoas desconhecidas como, por exemplo, “*Evito fazer perguntas a pessoas desconhecidas*”.
- F5: Autocontrole da agressividade – os itens supõem reação a estimulações aversivas do interlocutor, demandando controle da raiva e da agressividade, como por exemplo no item: “*Consigo levar na esportiva as gozações de colegas de escola ou de trabalho a meu respeito*”.

Avaliação: Os resultados brutos são transformados em valores fatoriais. A soma dos resultados de cada fator é transformada em percentil. De acordo com o percentil obtido há indícios de dificuldade em uma área específica do funcionamento social.

4.5.9. Eficiência Intelectual

A habilidade intelectual e a quantificação do QI (Quociente de Inteligência) foram obtidas através da escala WASI.

- **WASI** (Wechsler, 1999)

O que a prova avalia: A Escala Wechsler de Inteligência Abreviada (*Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*) é um recurso psicométrico que avalia o funcionamento intelectual.

Descrição do material: Composta por quatro tarefas padronizadas e bem descritas em seu manual, as quais apresentam forte associação com o fator geral de inteligência. São elas: "Vocabulário", "Semelhanças", "Cubos" e "Raciocínio Matricial".

Avaliação: As respostas individuais a cada subteste são pontuadas com escores brutos e a somatória desses escores brutos é convertida em escores ponderados de acordo com uma tabela que delimita a faixa etária do examinando. A soma dos escores ponderados obtidos nas quatro tarefas fornece o quociente intelectual total. A soma dos escores ponderados obtidos nas provas "Vocabulário" e "Semelhanças" fornecem a medida do quociente intelectual verbal e a somatória das pontuações, também ponderadas, em "Cubos" e "Raciocínio Matricial" perfazem o quociente intelectual de execução. O objetivo desta escala no protocolo da pesquisa é de poder caracterizar a amostra, excluindo-se sujeitos que apresentem um resultado no quociente intelectual geral que aponte dificuldades intelectuais graves e incapacitantes, ou seja, sujeitos que obtiverem o quociente intelectual total abaixo de 80 pontos. Além disto, o teste possibilita a verificação de um padrão determinado de funcionamento cognitivo em áreas específicas.

Kaufman e Reynolds (1983) e Wechsler (1981) apud Cunha (1993, p. 300) apresentaram uma classificação descritiva para diferentes níveis de QI. Esta classificação foi assim definida: “*um QI 69 ou menos apontaria para uma deficiência mental. De 70 a 79 equivaleria a um desempenho limítrofe. De 80 a 89, faixa de desempenho média inferior. De 90 a 109 será considerado como um QI dentro da média. De 110 a 119, faixa média superior. Resultados de 120 a 129 mostrariam um desempenho superior. De 130 para mais, o desempenho seria considerado muito superior se comparado a pares de mesma idade*”.

Importante considerar que para obtenção do resultado do quociente intelectual foi necessário utilizar as normas americanas do teste, uma vez que até o momento da coleta de dados não havia ainda instrumento padronizado para a população brasileira, que possibilitasse a estimativa do nível intelectual por meio do desempenho em atividades exigissem raciocínio verbal e via imagens.

Os subtestes que compõem a Escala Wechsler de Inteligência Abreviada estão descritos abaixo, exceto o subteste Cubos, porque este já foi apresentado no item de planejamento (4.5.6).

- Subteste Vocabulário

O que a prova avalia: É considerado como uma excelente medida de inteligência geral, bastante estável e pouco vulnerável a presença de transtornos mentais, servindo assim como estimativa de inteligência pré-mórbida. Este subteste mostra a qualidade da linguagem e o nível de pensamento (se abstrato ou não), sendo assim susceptível a fatores educacionais (Cunha, 2002).

Descrição do material e procedimento de aplicação: O examinando é solicitado a definir palavras ⁵, o que pode ser feito a partir do uso de sinônimos. A resposta dada pelo examinando revela o nível de generalização conceitual, com base em um sistema de referência, que pode refletir um nível funcional ou instrumental, ou um nível de abstração. Esta diferenciação permite a atribuição de diferentes escores (Cunha, 2002). A prova consta de 42 palavras, sendo que as quatro primeiras palavras são pontuadas com "zero" ou "um", por se tratarem de palavras que exigem apenas respostas no nível instrumental ou funcional; às demais, atribuem-se os valores de "zero" a "dois".

Avaliação: Escore "zero" é dado para respostas incorretas. Escore de "um ponto" é dado para definições que sejam instrumentais ou funcionais. O escore de dois pontos (pontuação máxima) é atribuído para respostas abstratas, ou seja, aquelas que façam referência a um sinônimo. O teste é interrompido após cinco respostas pontuadas com zero, ou seja, totalmente incorretas. A pontuação bruta máxima nesta atividade é de 80 pontos.

- Subteste Semelhanças

O que a prova avalia: Pensamento lógico-associativo, no que se refere ao estabelecimento de relações entre conceitos.

Descrição do material e procedimento de aplicação: O examinando é solicitado a dizer o que há de semelhante entre duas palavras ⁶ que são lidas pelo avaliador (total de

⁵ A tradução das palavras desta prova foi realizada pela Dra. Cândida Helena Pires de Camargo, neuropsicóloga, Diretora do Serviço de Psicologia e Neuropsicologia do IPq-HCFMUSP, para pesquisa.

⁶ A tradução das palavras desta prova foi realizada pela Dra. Cândida Helena Pires de Camargo, neuropsicóloga, Diretora do Serviço de Psicologia e Neuropsicologia do IPq-HCFMUSP, para pesquisa.

26 itens). Para tal, é necessário que se faça uso do raciocínio indutivo, identificando aspectos essenciais dos não essenciais.

Avaliação: As respostas podem ser pontuadas com "0", "1" ou "2" pontos. A maior pontuação é dada quando o examinando fornece uma resposta no nível abstrato. Os quatro primeiros itens desse subtteste são pontuados apenas com "0" ou "1" ponto, pois, nestes, o examinando pode fazer analogias simples. Nos itens subsequentes, já são necessárias relações de classificação, o que requer um nível de abstração mais apurado. A pontuação máxima é de 48 pontos.

- Subteste Raciocínio Matricial

O que a prova avalia: Raciocínio abstrato não – verbal.

Descrição do material e procedimento de aplicação: A prova é composta por 35 problemas, sendo que cada um apresenta um conjunto de figuras abstratas ou geométricas que está incompleto. Abaixo desta matriz há cinco possibilidades de resposta. Para identificar a correta é necessário descobrir a relação implícita que existe entre as figuras da estrutura matriz.

Avaliação: Credita-se um ponto a cada acerto.

4.6. Ordem de Apresentação das Provas Neuropsicológicas.

- **Memória - Recuperação Imediata:** Memória Lógica I, Faces I, Cenas I, Lista de Palavras I e **Memória de Trabalho:** Span Espacial (Direto e Inverso) e Sequência de Números e Letras.
- **Eficiência Intelectual:** Vocabulário, Raciocínio Matricial e Semelhanças.

- **Memória - Recuperação Tardia:** Memória Lógica II, Faces II, Cenas II, Lista de Palavras II.
- **Planejamento:** Armar Objetos, Cubos e Figura de Rey.
- **Fluência Verbal:** F. A. S.
- **Atenção:** *Stroop Test*, *Trail Making Test* e Código.
- **Julgamento e Crítica:** Arranjo de Figuras e Compreensão.
- **Flexibilidade Mental:** Wisconsin e Teste de Hayling e Brixton.
- **Inventário de Habilidades Sociais:** Inventário de Habilidades Sociais.

Todas as provas foram aplicadas e corrigidas pela pesquisadora. O banco de dados também ficou sob a responsabilidade da autora da pesquisa.

4.7. Análise Estatística

A análise estatística foi processada pelo SPSS, versão 12 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Dados contínuos foram representados por média e desvio-padrão (DP). A variável nominal (sexo) foi analisada utilizando o teste Qui-quadrado.

A normalidade da distribuição dos dados contínuos foi avaliada pelo teste de Kolgomorov-Smirnov. Como as curvas das medidas neuropsicológicas apresentaram distribuição normal foi utilizado o Teste t de Student para comparação de variáveis contínuas.

Foi realizada análise multivariada através de regressão logística para a identificação das variáveis (medidas neuropsicológicas) mais importantes na diferenciação dos grupos. O método *stepwise (forward)* foi usado para a seleção das variáveis explicativas com um nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

Na análise dos resultados dos pacientes procuramos identificar as variáveis clínicas que estariam mais fortemente associadas aos prejuízos cognitivos. Para atingir tal objetivo realizamos uma análise em duas etapas: primeiramente uma análise univariada através do teste t de Student e pelo coeficiente de correlação de Pearson, utilizando-se um nível de significância igual a 10 % ($p \leq 0,1$), considerado apropriado para a seleção das variáveis que pudessem ser introduzidas na análise multivariada. Em seguida, realizamos análise de regressão linear múltipla que foi aplicada através do método *stepwise (forward)*. Para a regressão linear múltipla utilizamos inicialmente as seguintes variáveis independentes: idade de início, presença ou ausência de sintomas psicóticos, presença ou ausência de comorbidades, número de internações, número de episódios e tempo de doença. As variáveis dependentes (medidas das funções executivas) foram: *Trail Making Test* (parte A e B), *Stroop Color Test*, Código, Fluência Verbal (total), Compreensão, Arranjo de Figuras, *Wisconsin Card Sorting Test* (número de categorias e erros perseverativos), Teste de Hayling e Brixton, Índice de Memória de Trabalho, Figura de Rey (cópia e planejamento), Armar Objetos, Cubos e Inventário de Habilidades Sociais.

5. Resultados

5. Resultados

5. 1. Caracterização das amostras

Tabela 5: Perfil da amostra em escolaridade, idade e sexo

	Pacientes (N = 25)	Controles (N = 31)	Valor de p (P < 0,05)
Escolaridade			
Média e (DP)*	12, 58 (1,75)	11,74 (1,98)	0, 07**
Idade			
Média e (DP)*	33,08 (8,52)	35,35 (6,96)	0,45**
Sexo (%)			
Masculino	12 (48 %)	10 (32 %)	0,28 ***
Feminino	13 (52 %)	21 (68 %)	

* DP – desvio padrão

** Teste t - Student

*** Teste Qui - Quadrado

Os grupos estavam bem pareados quanto à escolaridade, idade e sexo. No entanto, em relação ao gênero, a maioria das pessoas avaliadas era do sexo feminino.

Tabela 6: Perfil do grupo de pacientes (N =25) em relação ao número de internações, tempo de doença, presença de sintomas psicóticos e de comorbidades e pontuação nas escalas de humor (última aplicação)

Número de Internações	Média	Desvio Padrão	Valor mínimo e máximo
	1,28	2,37	1 - 11
Tempo de Doença	9,12	4,90	3 - 23
Escala de Hamilton para Depressão	1,36	1,44	0 - 6
Escala de Young para Mania	0,96	1,34	0 - 5
	Sim	Não	
Sintomas Psicóticos Associados	14	11	
Presença de Comorbidades	10	15	

A maioria dos pacientes tinha de uma a duas internações ao longo da história da doença, sendo que apenas uma paciente teve 11 internações ao longo da história da doença. O tempo mínimo de doença foi de 3 anos e o máximo de 23 anos. Estes dados mostram uma variabilidade muito grande da amostra de pacientes.

No que tange a pontuação das escalas que avaliaram o estado de humor e determinaram eutímia é possível notar que a média obtida revela que de fato os pacientes estavam praticamente livres da sintomatologia clínica no momento da avaliação.

Em relação à presença de sintomas psicóticos durante o curso da doença, praticamente metade da amostra apresentou em algum momento estes sintomas.

A maioria dos pacientes não tinha quadros em comorbidade com o Transtorno Bipolar ao longo do curso da doença. As comorbidades encontradas foram com Transtorno de Pânico (N= 5), Transtorno Obsessivo Compulsivo (N=1), Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade (N=1) e Abuso de Substância no passado (N=3).

Tabela 7: Perfil do grupo de pacientes em relação às medicações utilizadas no momento da avaliação

medicação	N	% do grupo
monoterapia com lítio	6	24,0%
lítio + antipsicótico + anticonvulsivante	3	12,0%
lítio + antipsicótico	3	12,0%
antidepressivo	1	4,0%
antipsicótico + anticonvulsivante	1	4,0%
lítio + antidepressivo + anticonvulsivante	1	4,0%
anticonvulsivante + antidepressivo	3	12,0%
anticonvulsivante + antipsicótico	2	8,0%
anticonvulsivante	4	16,0%
lítio + antidepressivo	1	4,0%
Total	25	100,0%

O regime medicamentoso foi bastante variado, sendo que a maioria dos pacientes fazia uso de mais de um fármaco.

5.2. Resultados das Provas Neuropsicológicas

5.2.1. Eficiência Intelectual

Tabela 8: Resultados obtidos na aplicação do WASI para caracterização da eficiência intelectual da amostra: grupo experimental e grupo controle

	Pacientes (N = 25)	Controles (N = 31)	Valor de p *
QI Total			
Média e (DP)	101,88 (9,29)	97,23 (9,50)	0,07
Mediana	103	96	
Valor Mínimo	81	81	
Valor Máximo	119	119	
QI Verbal			
Média e (DP)	101,16 (8,42)	96,29 (10,52)	0,07
Mediana	101	96	
Valor Mínimo	83	74	
Valor Máximo	117	117	
QI de Execução			
Média e (DP)	101,16 (11,26)	98,55 (9,27)	0,345
Mediana	103	99	
Valor Mínimo	78	79	
Valor Máximo	121	118	

* Teste t - Student ($p < 0,05$)

Não houve diferença significativa no nível intelectual dos pacientes e dos controles.

Tabela 9: Resultados brutos dos subtestes do WASI

Provas Neuropsicológicas	Pacientes (N = 25)	Controles (N = 31)	Valor de p*
Raciocínio Matricial (WASI)			
Total de pontos brutos possíveis: 35			
Média e (DP)	25,24 (4,69)	25,06 (3,42)	0,872
Mediana	25	26	
Valor Mínimo	11	16	
Valor Máximo	31	32	
Cubos (WASI)			
Total de pontos brutos possíveis: 71			
Média e (DP)	39,20 (11,70)	36,29 (14,72)	0,425
Mediana	38	36	
Valor Mínimo	16	8	
Valor Máximo	60	69	
Vocabulário (WASI)			
Total de pontos brutos possíveis: 80			
Média e (DP)	60,08 (7,66)	58,94 (6,46)	0,547
Mediana	60	59	
Valor Mínimo	41	44	
Valor Máximo	71	76	
Semelhanças (WASI)			
Total de pontos brutos possíveis: 48			
Média e (DP)	34,72 (3,48)	32,94 (4,47)	0,108
Mediana	35	33	
Valor Mínimo	29	23	
Valor Máximo	44	41	

* Teste t-student (p < 0,05)

Considerando-se os resultados brutos obtidos pelos participantes nas provas de Raciocínio Matricial, Cubos, Vocabulário e Semelhanças, não houve diferença significativa entre os grupos.

5.2.2. Avaliação da Esfera Atencional

Tabela 10: Resultados obtidos nas provas *Stroop Test*, *Trail Making Test* e Código

Provas Neuropsicológicas	Pacientes (N = 25)	Controles (N = 31)	Valor de p*
<i>Stroop Test - Cartão 1</i>			
Resultado em segundos			
Média e (DP)	14,40 (3,39)	12,84 (2,70)	0,060
Mediana	14	12	
Valor Mínimo	10	8	
Valor Máximo	24	19	
<i>Stroop Test - Cartão 2</i>			
Resultado em segundos			
Média e (DP)	17,44 (4,15)	16,45 (3,85)	0,360
Mediana	17	16	
Valor Mínimo	12	11	
Valor Máximo	25	31	
<i>Stroop Test - Cartão 3</i>			
Resultado em segundos			
Média e (DP)	26,76 (7,60)	26,84 (8,93)	0,972
Mediana	28	24	
Valor Mínimo	16	16	
Valor Máximo	42	64	
<i>Trail Making Test - Parte A</i>			
Resultado em segundos			
Média e (DP)	30,84 (9,48)	32,13 (10,12)	0,628
Mediana	30	30	
Valor Mínimo	15	16	
Valor Máximo	55	58	
<i>Trail Making Test - Parte B</i>			
Resultado em segundos			
Média e (DP)	81,16 (27,70)	78,71 (32,03)	0,764
Mediana	78	67	
Valor Mínimo	37	38	
Valor Máximo	178	171	
<i>Trail Making Test - Erros na Parte A</i>			
Média e (DP)	0,2 (0,20)	0,13 (0,43)	0,342
Mediana	0	0	
Valor Mínimo	0	0	
Valor Máximo	1	2	
<i>Trail Making Test - Erros na Parte B</i>			
Média e (DP)	0,60 (1,32)	0,97 (1,89)	0,414
Mediana	0	0	
Valor Mínimo	0	0	
Valor Máximo	5	7	
<i>Código (WAIS - III) - Total de erros</i>			
Média e (DP)	0,16 (0,47)	0,23 (0,56)	0,642
Mediana	0	0	
Valor Mínimo	0	0	
Valor Máximo	2	2	

* Teste t-student ($p < 0,05$)

Nas medidas atencionais não houve diferença significativa entre os grupos.

5.2.3. Índice de Memória de Trabalho

Tabela 11: Apresenta o índice de memória de trabalho, obtido pela soma da pontuação dos subtestes Span Espacial e Seqüência de Números / Letras

Índice de Memória de Trabalho **	Pacientes (N = 25)	Controles (N = 31)	Valor de p*
Média e (DP)	21,40 (3,66)	22,65 (4,44)	0,265
Mediana	22	23	
Valor Mínimo	17	15	
Valor Máximo	30	31	
Seqüência Números / Letras (WMS-III)			
Total de pontos brutos possíveis: 21			
Média e (DP)	8,28 (2,01)	8,71 (2,19)	0,453
Mediana	8	9	
Valor Mínimo	5	5	
Valor Máximo	12	13	
Span Espacial Direto (WMS-III)			
Total de pontos brutos possíveis: 16			
Média e (DP)	7,16 (1,43)	7,65 (1,70)	0,261
Mediana	7	7	
Valor Mínimo	4	4	
Valor Máximo	9	12	
Span Espacial Inverso (WMS-III)			
Total de pontos brutos possíveis: 16			
Média e (DP)	5,84 (2,12)	6,35 (1,96)	0,350
Mediana	6	7	
Valor Mínimo	2	2	
Valor Máximo	10	9	

* Teste t-student ($p < 0,05$)

** Média da somatória da pontuação dos Subtestes Span Espacial e Seqüência de Números e Letras

Não houve diferença significativa entre os grupos no índice da memória de trabalho.

5.2.4. Processos de Memória

Tabela 12: Resultados das provas de memória verbal e visual para o grupo de pacientes e grupo controle

Provas Neuropsicológicas	Pacientes (N = 25)	Controles (N = 31)	Valor de p*
Memória Lógica I (WMS-III)			
Primeira Recuperação			
Total de pontos brutos possíveis: 50			
Média e (DP)	23,36 (6,75)	23,48 (7,47)	0,949
Mediana	24	22	
Valor Mínimo	4	11	
Valor Máximo	32	40	
Memória Lógica I (WMS-III)			
Segunda Recuperação			
Total de pontos brutos possíveis: 75			
Média e (DP)	37,8 (9,84)	38,13 (11,24)	0,909
Mediana	38	36	
Valor Mínimo	12	17	
Valor Máximo	52	63	
Memória Lógica I - (WMS-III)			
Curva de Aprendizagem			
Média e (DP)	3,76 (2,89)	4,52 (3,03)	0,348
Mediana	4	4	
Valor Mínimo	-2	-2	
Valor Máximo	9	11	
Memória Lógica II (WMS-III)			
Total de pontos brutos possíveis: 50			
Média e (DP)	22,12 (7,39)	23,55 (8,52)	0,511
Mediana	23	25	
Valor Mínimo	2	9	
Valor Máximo	33	41	
Memória Lógica - % de Retenção			
Média e (DP)	77,94 (17,84)	83,23 (13,95)	0,219
Mediana	82	83	
Valor Mínimo	16	50	
Valor Máximo	100	108	
Memória Lógica - Reconhecimento			
Total de pontos brutos possíveis: 30			
Média e (DP)	24,48 (4,03)	24,45 (3,77)	0,978
Mediana	25	25	
Valor Mínimo	12	14	
Valor Máximo	30	30	
Lista de Palavras I (WMS-III)			
Primeira Tentativa			
Total de pontos brutos possíveis: 12			
Média e (DP)	4,64 (1,44)	4,90 (1,60)	0,525
Mediana	5	5	
Valor Mínimo	2	2	
Valor Máximo	7	10	

continua

Provas Neuropsicológicas	Pacientes (N = 25)	Controles (N = 31)	Valor de p*
Lista de Palavras I - Total			
Total de pontos brutos possíveis: 48			
Média e (DP)	30,80 (5,15)	32,26 (5,58)	0,319
Mediana	31	34	
Valor Mínimo	18	20	
Valor Máximo	39	46	
Lista de Palavras I			
Curva de Aprendizagem			
Média e (DP)	5,00 (1,44)	5,19 (1,54)	0,632
Mediana	5	5	
Valor Mínimo	2	2	
Valor Máximo	8	8	
Lista de Palavras II - (WMS-III)			
Total de pontos brutos possíveis: 12			
Média e (DP)	7,24 (2,03)	8,00 (2,50)	0,225
Mediana	8	8	
Valor Mínimo	3	4	
Valor Máximo	10	12	
Memória para Cenas I (WMS-III)			
Total de pontos brutos possíveis: 64			
Média e (DP)	37,64 (10,16)	37,65 (10,99)	0,999
Mediana	38	35	
Valor Mínimo	19	20	
Valor Máximo	58	64	
Memória para Cenas II (WMS-III)			
Total de pontos brutos possíveis: 64			
Média e (DP)	37,48 (10,79)	37,06 (12,28)	0,895
Mediana	37	35	
Valor Mínimo	16	15	
Valor Máximo	59	64	
Memória para Cenas			
% de Retenção			
Média e (DP)	99,64 (11,48)	97,77 (11,91)	0,556
Mediana	100	97	
Valor Mínimo	84	71	
Valor Máximo	136	117	
Memória para Faces I (WMS-III)			
Total de pontos brutos possíveis: 48			
Média e (DP)	37,32 (5,88)	38,39 (4,86)	0,460
Mediana	37	38	
Valor Mínimo	26	27	
Valor Máximo	46	46	
Memória para Faces II (WMS-III)			
Total de pontos brutos possíveis: 48			
Média e (DP)	37,24 (4,75)	37,58 (4,23)	0,778
Mediana	37	37	
Valor Mínimo	30	30	
Valor Máximo	48	46	
Memória para Faces - % de Retenção			
Média e (DP)	101,05 (14,52)	98,63 (10,81)	0,478
Mediana	102	100	
Valor Mínimo	78	79	
Valor Máximo	150	127	

* Teste t-student ($p < 0,05$)

Não houve diferença significativa na prova de memória verbal para informações com encadeamento semântico (Memória Lógica). Ambos os grupos se beneficiaram da estratégia de repetição de uma das histórias para melhorar o desempenho (Curva de Aprendizagem). Não houve diferença significativa nos resultados dos pacientes e controles na evocação da tardia das histórias (Memória Lógica II) e no cálculo da porcentagem de retenção.

Na tarefa de aprendizagem, na qual uma lista de palavras era repetida por quatro vezes consecutivas, a recuperação imediata (Lista de Palavras I - Primeira Tentativa), o total de palavras lembradas ao longo das quatro tentativas (Lista de Palavras I - Total) e a evocação tardia (Lista de Palavras II) não diferiu de forma significativa entre os grupos.

Nas provas visuais, não houve diferença significativa nos resultados da evocação imediata da prova de Memória para Cenas, na qual era necessário processar e manipular múltiplas informações, tais como: memorizar os personagens, as ações que estes realizavam, os objetos pertencentes a estes personagens, bem como a sua localização espacial. Após intervalo de tempo, os grupos mantiveram o mesmo padrão de desempenho, não perdendo informações, como demonstrado pelo índice de porcentagem de retenção.

Também não houve diferença significativa quando os sujeitos foram solicitados a observar rostos com diferentes características étnicas, para logo em seguida tentar diferenciá-los de outros considerados distratores (Memória para Faces). Após intervalo de tempo, tanto os controles como os pacientes conseguiram lembrar dos rostos anteriormente memorizados, o que ficou expresso pela medida de porcentagem de retenção. A média de índice percentual dos pacientes estava acima

de 100, porque alguns deles obtiveram pontuação melhor na prova após intervalo de tempo.

5.2.5. Fluência Verbal

Tabela 13: Resultados da prova Fluência Verbal

Prova Neuropsicológica	Pacientes (N = 25)	Controles (N = 31)	Valor de p*
Fluência Verbal - Letra F			
Média e (DP)	10,88 (2,79)	13,65 (3,02)	0,001
Mediana	11	13	
Valor Mínimo	6	8	
Valor Máximo	18	20	
Fluência Verbal - Letra A			
Média e (DP)	10,76 (3,18)	12,65 (3,30)	0,035
Mediana	12	12	
Valor Mínimo	4	7	
Valor Máximo	15	20	
Fluência Verbal - Letra S			
Média e (DP)	10,72 (3,16)	12,13 (2,94)	0,090
Mediana	11	12	
Valor Mínimo	4	7	
Valor Máximo	19	19	
Fluência Verbal – Total			
Média e (DP)	32,36 (7,09)	38,74 (7,52)	0,002
Mediana	31	38	
Valor Mínimo	19	23	
Valor Máximo	48	59	
Fluência Verbal - Total de Erros			
Média e (DP)	1,00 (1,22)	2,13 (1,89)	0,013
Mediana	0	2	
Valor Mínimo	0	0	
Valor Máximo	3	9	

* Teste t-student ($p < 0,05$)

Gráfico 1: Resultados parciais do Teste Fluência Verbal

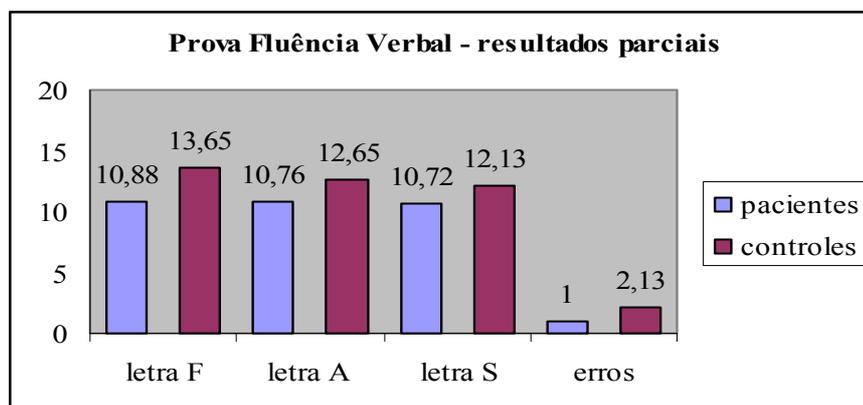
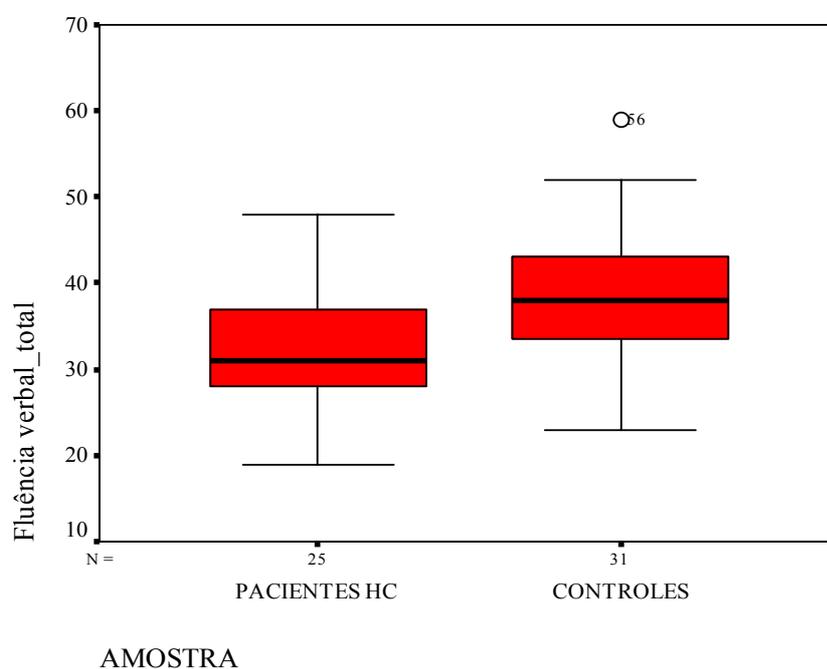


Gráfico 2: Resultado dos pacientes e do grupo controle no teste de Fluência Verbal.

Os resultados foram significativamente diferentes entre os grupos na prova de fluência verbal (letra F , A e total). Os pacientes bipolares tiveram mais dificuldade para “gerar” palavras iniciadas pelas letras “F” e “A”, o que contribuiu para a menor pontuação total da prova quando todas as respostas foram somadas.

Houve também diferença significativa em relação ao número de erros, sendo que os pacientes erraram menos do que os controles.

5.2.6. Flexibilidade Mental

Tabela 14: Resultados das provas de flexibilidade mental

Provas Neuropsicológicas	Pacientes (N = 25)	Controles (N = 31)	Valor de p*
Teste de Hayling e Brixton			
Parte A - Resultado em segundos			
Média e (DP)	8,20 (6,17)	10,61 (7,23)	0,191
Mediana	7	9	
Valor Mínimo	0	1	
Valor Máximo	23	30	
Teste de Hayling e Brixton			
Parte B - Resultado em segundos			
Média e (DP)	52,96 (34,28)	42,81 (26,37)	0,216
Mediana	49	36	
Valor Mínimo	0	2	
Valor Máximo	169	111	
Teste de Hayling e Brixton			
Erros parte A - 15 itens			
Média e (DP)	0,12 (0,33)	0,13 (0,34)	0,921
Mediana	0	0	
Valor Mínimo	0	0	
Valor Máximo	1	1	
Teste de Hayling e Brixton			
Erros parte B - 15 itens			
Média e (DP)	8,16 (4,71)	7,03 (4,59)	0,370
Mediana	10	7	
Valor Mínimo	0	1	
Valor Máximo	14	5	
WCST – Categorias (64 cartões)			
Média e (DP)	3,44 (1,0)	3,32 (1,08)	0,678
Mediana	4	3	
Valor Mínimo	1	1	
Valor Máximo	5	5	
WCST - Erros Perseverativos			
Média e (DP)	9,12 (4,40)	9,29 (4,92)	0,893
Mediana	8	9	
Valor Mínimo	2	3	
Valor Máximo	20	21	
WCST - Respostas Perseverativas			
Média e (DP)	10,68 (4,84)	10,19 (6,15)	0,748
Mediana	10	9	
Valor Mínimo	3	0	
Valor Máximo	20	26	
WCST – Perda de Set			
Média e (DP)	0,36 (0,64)	0,42 (0,56)	0,713
Mediana	0	0	
Valor Mínimo	0	0	
Valor Máximo	2	2	

* Teste t-student ($p < 0,05$)

No *Hayling e Brixton Test* não houve diferença significativa quanto ao tempo para eliciar a resposta tanto para resolver situações comuns (Parte A) como para

aquelas mais inusitadas (Parte B), a quais requeriam decisões incomuns e improvisadas.

Não houve diferença significativa entre os grupos nos resultados das provas que avaliavam flexibilidade mental. No WCST os pacientes não tiveram dificuldade para formar categorias. Erros perseverativos e respostas perseverativas, bem como perdas de *set* foram observadas nos dois grupos, mas sem diferença estatisticamente significativa.

5.2.7. Planejamento

Tabela 15: Resultados das provas de planejamento, gráfico (Figura de Rey) e prático (Cubos e Armar Objetos), para o grupo de pacientes e grupo controle

Provas Neuropsicológicas	Pacientes (N = 25)	Controles (N = 31)	Valor de p*
Figura de Rey - Cópia			
Total de pontos brutos possíveis: 36			
Média e (DP)	33,80 (2,50)	33,21 (2,93)	0,428
Mediana	34	34	
Valor Mínimo	27,5	26	
Valor Máximo	36	36	
Figura de Rey - Planejamento			
Total de pontos brutos possíveis: 6			
Média e (DP)	3,28 (1,86)	3,16 (1,61)	0,799
Mediana	3	3	
Valor Mínimo	0	0	
Valor Máximo	6	6	
Armar Objetos (WAIS - III)			
Total de pontos brutos possíveis: 52			
Média e (DP)	28,00 (8,27)	29,68 (10,11)	0,507
Mediana	33	33	
Valor Mínimo	8	8	
Valor Máximo	38	45	

* Teste t-student ($p < 0,05$)

Não houve diferença significativa na cópia da Figura de Rey ou quanto a pontuação que indicava a habilidade de planejamento.

Nas tarefas de construção, Armar Objetos e Cubos (ver tabela 9), pacientes e controles não apresentaram diferenças significativas nas médias obtidas.

5.2.8. Análise de Situações Sociais e Capacidade de Julgamento e Crítica

Tabela 16: Resultados das provas que avaliavam capacidade de julgamento e crítica, e análise de situação social

Provas Neuropsicológicas	Pacientes (N = 25)	Controles (N = 31)	Valor de p*
Compreensão (WAIS-III)			
Total de pontos brutos possíveis: 33			
Média e (DP)	24,04 (3,71)	23,19 (3,36)	0,375
Mediana	25	23	
Valor Mínimo	15	15	
Valor Máximo	30	30	
Arranjo de Figuras (WAIS-III)			
Total de pontos brutos possíveis: 22			
Média e (DP)	11,16 (4,61)	11,77 (4,04)	0,597
Mediana	12	12	
Valor Mínimo	4	2	
Valor Máximo	22	19	

* Teste t-student ($p < 0,05$)

Não houve diferença significativa entre os grupos nas provas que avaliavam capacidade de análise de situações sociais.

5.2.9. Avaliação das Habilidades Sociais

Tabela 17: Resultados em percentis dos fatores do Inventário de Habilidades Sociais

Provas Neuropsicológicas	Pacientes (N = 25)	Controles (N = 31)	Valor de p*
IHS - Escore Total			
Média e (DP)	52,12 (28,75)	70 (25,88)	0,018
Mediana	50	80	
Valor Mínimo	3	5	
Valor Máximo	94	99	
Fator 1			
Média e (DP)	58,96 (29,09)	65,71 (26,44)	0,368
Mediana	60	70	
Valor Mínimo	10	3	
Valor Máximo	100	100	
Fator 2			
Média e (DP)	55,92 (30,79)	56,94 (29,48)	0,90
Mediana	50	65	
Valor Mínimo	3	3	
Valor Máximo	100	99	

Continua

Provas Neuropsicológicas	Pacientes (N = 25)	Controles (N = 31)	Valor de p*
Fator 3			
Média e (DP)	61,36 (33,70)	78,26 (25,72)	0,038
Mediana	70	80	
Valor Mínimo	1	5	
Valor Máximo	99	100	
Fator 4			
Média e (DP)	43,68 (28,18)	64,94 (24,81)	0,004
Mediana	30	70	
Valor Mínimo	3	20	
Valor Máximo	99	99	
Fator 5			
Média e (DP)	50,72 (26,40)	47,42 (24,15)	0,628
Mediana	50	45	
Valor Mínimo	3	10	
Valor Máximo	90	90	

* Teste t-student ($p < 0,05$)

Em relação aos escores obtidos no Inventário de Habilidades Sociais, houve diferença significativa entre os grupos no escore total do teste e nos fatores 3 e 4, demonstrando que a maneira como o grupo de pacientes respondeu às situações propostas revelava certa limitação quanto a se posicionar diante de determinados eventos.

5.3. Análise Multivariada (Regressão Logística) entre o grupo de pacientes e os controles quanto às variáveis Fluência Verbal (escore total) e Pontuação do IHS total, fator 3 e fator 4.

O modelo de regressão logística foi adotado para a identificação dos fatores mais importantes na diferenciação dos grupos. O método *stepwise (forward)* foi usado para a seleção das variáveis explicativas com um nível de significância de 0.05.

As variáveis que entraram inicialmente na análise foram: Fluência Verbal (escore total) e Pontuação do IHS total, do fator 3 e fator 4. No passo final da análise

permaneceram no modelo apenas a Fluência Verbal (escore total) e a pontuação do IHS no fator 4.

Tabela 18: Análise Multivariada: dados sobre as variáveis que permaneceram no modelo de análise

Variáveis	Valor de p	Razão de chances
Fluência Verbal - Escore total	0,007	1,141
IHS – Fator 4	0,011	1,031

A análise multivariada mostrou que na prova de fluência verbal, a chance de ser controle é de 1,14 vezes maior a cada aumento de uma unidade no escore total. A chance de ser controle e não paciente na pontuação do fator 4 do IHS é 1,03 vez maior a cada aumento de uma unidade neste escore.

5.4. Análise entre as variáveis relacionadas à doença e os testes de funções executivas.

No grupo de pacientes foram estudadas quais as variáveis referentes à doença estavam relacionadas às funções executivas, para tal utilizou-se o teste t de Student e o coeficiente de correlação de Pearson (tabelas 19 e 20).

Os dados clínicos foram: idade de início (menor ou igual a 18 anos ou maior de 18 anos), sintomas psicóticos (presença ou ausência), comorbidades (presença ou ausência), número de internações, de episódios e o tempo de doença.

Os testes de funções executivas escolhidos foram: *Trail Making Test*, *Stroop Color Test*, *Código*, *Fluência Verbal*, *Compreensão*, *Arranjo de Figuras*, *Wisconsin*

Card Sorting Test, Hayling e Brixton Test, Índice de Memória de Trabalho, Figura Complexa de Rey, Armar Objetos, Cubos e Inventário de Habilidades Sociais.

Tabela 19: Análise dos dados clínicos em relação às medidas de funções executivas utilizando o método t de Student

Provas Neuropsicológicas *	Idade de Início		Sintomas Psicóticos		Comorbidades	
	< = 18 anos (N = 9)		Sim (N = 14)		Sim (N = 10)	
	> 18 anos (N= 14)		Não (N = 11)		Não (N = 15)	
	média	D.P.	média	D.P.	média	D.P.
		(valor de p)		(valor de p)		(valor de p)
<i>Trail Making Test</i>	26	5,12	33,07	11,10	27,30	8,81
(parte A)	33	11,14	28,00	6,28	33,20	9,44
		(0,074)		(0,190)		(0,130)
<i>Trail Making Test</i>	70,89	16,82	87,79	29,88	76,90	22,62
(parte B)	87,00	33,49	72,73	23,26	84,00	31,06
		(0,197)		(0,183)		(0,542)
<i>Stroop Color Test</i>	13,78	3,27	15,57	3,57	14,20	3,29
(cartão 1)	15,00	3,70	12,91	2,59	14,53	3,56
		(0,428)		(0,049)		(0,816)
<i>Stroop Color Test</i>	16,11	3,92	18,07	3,91	17,10	4,07
(cartão 2)	18,29	4,30	16,64	4,50	17,67	4,34
		(0,235)		(0,403)		(0,746)
<i>Stroop Color Test</i>	26,67	8,34	27,57	6,58	27,30	9,06
(cartão 3)	26,93	7,73	25,73	8,95	26,40	6,77
		(0,939)		(0,558)		(0,778)
Código	58,89	18,92	47,93	12,92	59,00	18,35
	56,21	19,28	67,82	19,17	55,13	19,20
		(0,747)		(0,005)		(0,621)
Fluência Verbal	35	6,36	32,93	7,32	36,20	6,86
(total)	30,93	7,65	31,64	7,07	29,80	6,20
		(0,199)		(0,661)		(0,024)

Continua

Provas	Idade de Início		Sintomas Psicóticos		Comorbidades	
	< = 18 anos (N = 9)		Sim (N = 14)		Sim (N = 11)	
	> 18 anos (N= 14)		Não (N = 11)		Não (N = 14)	
Neuropsicológicas *	média	D.P.	média	D.P.	média	D.P.
		(valor de p)		(valor de p)		(valor de p)
Compreensão	23,11	2,15	22,64	3,82	25,20	2,78
	25,00	4,44	25,82	2,82	23,27	4,13
		(0,250)		(0,031)		(0,209)
Arranjo de Figuras	13,78	4,74	9,71	5,06	9,18	4,07
	9,86	4,09	13,0	3,32	12,71	4,53
		(0,047)		(0,076)		(0,055)
WCST - Categorias	3,67	0,71	3,29	1,14	3,00	1,25
	3,43	1,16	3,64	0,81	3,73	0,70
		(0,587)		(0,397)		(0,072)
WCST erros perseverativos	9,56	4,77	8,50	4,57	8,10	3,67
	8,29	4,01	9,91	4,25	9,80	4,83
		(0,499)		(0,438)		(0,355)
Teste de Hayling e Brixton (parte A)	8,44	5,10	9,36	6,30	7,50	5,10
	7,71	6,83	6,73	5,97	8,67	6,92
		(0,787)		(0,300)		(0,653)
Teste de Hayling e Brixton (parte B)	57,33	21,44	41,93	21,90	48,30	45,77
	50,36	40,46	67,00	42,53	56,07	25,33
		(0,641)		(0,068)		(0,590)
Índice de Memória de Trabalho	21,78	3,56	20,93	3,91	22,10	4,12
	21,79	3,70	22,00	3,41	20,93	3,39
		(0,996)		(0,480)		(0,447)
Figura de Rey (cópia)	34,22	2,59	32,79	2,90	33,70	2,45
	33,26	2,56	35,09	0,94	33,87	2,62
		(0,404)		(0,019)		(0,875)
Figura de Rey (planejamento)	3,33	1,87	2,71	2,02	3,40	1,84
	3,43	1,99	4,00	1,41	3,20	1,93
		(0,910)		(0,086)		(0,799)
Armar Objetos	27,33	10,63	26,07	8,44	29,20	6,81
	28,29	7,33	30,45	7,72	27,20	9,26
		(0,801)		(0,194)		(0,565)

Provas Neuropsicológicas *	Idade de Início		Sintomas		Comorbidades	
	<= 18 anos (N = 9)		Psicóticos		Sim (N = 11)	
	> 18 anos (N= 14)		Sim (N = 14)		Não (N = 14)	
	média	D.P.	média	D.P.	média	D.P.
		(valor de p)		(valor de p)		(valor de p)
Cubos	42,78	14,30	34,21	12,62	39,60	10,07
	37,14	10,63	45,55	6,50	38,93	13,01
		(0,290)		(0,013)		(0,892)
IHS – total	60,11	29,81	50,07	28,31	59,80	29,98
	102,64	11,16	54,73	30,47	47,00	27,73
		(0,177)		(0,697)		(0,285)
IHS – fator 1	59,11	26,54	25,54	6,82	50,36	27,28
	43,43	26,72	33,28	10,03	69,91	28,78
		(0,825)		(0,354)		(0,096)
IHS – fator 2	50,00	28,61	29,85	7,98	29,27	7,82
	56,21	32,31	32,98	9,94	20,30	6,12
		(0,501)		(0,586)		(0,003)
IHS – fator 3	65,44	28,50	34,22	9,15	63,10	33,02
	59,14	32,72	34,69	10,46	60,20	35,26
		(0,725)		(0,981)		(0,838)
IHS – fator 4	48,89	24,47	22,74	6,08	29,42	9,30
	60,00	39,54	35,00	10,55	28,34	7,32
		(0,661)		(0,745)		(0,864)
IHS – fator 5	69,44	24,55	27,64	7,39	30,71	9,71
	43,36	31,64	24,80	7,48	24,04	6,21
		(0,007)		(0,348)		(0,661)

D.P. – desvio padrão

* os resultados das médias seguem a pontuação específica para cada teste.

Tabela 20: Análise dos dados clínicos em relação às medidas de funções executivas utilizando a correlação de Pearson

Provas Neuropsicológicas *	Número de Internações	Número de Episódios	Tempo de Doença
<i>Trail Making Test</i> – parte A	0,306 p. 0,306	0,650 p. 0,758	0,112 p.0,595
<i>Trail Making Test</i> – parte B	0,679 p. 0,000	0,238 p. 0,253	(erros) 0,374 p. 0,066
<i>Stroop Color Test</i> - cartão 1	0,405 p. 0,045	0,373 p. 0,066	0,278 p. 0,179
<i>Stroop Color Test</i> – cartão 2	0,537 p. 0,006	0,394 p. 0,051	0,218 p. 0,294
<i>Stroop Color Test</i> – cartão 3	0,441 p. 0,027	0,339 p. 0,098	0,133 p. 0,527
Código	- 0,395 p. 0,051	- 0,011 p. 0,959	-0,145 p. 0,490
Fluência Verbal – total	0,043 p. 0,837	0,397 p. 0,049	0,326 p. 0,112
Compreensão	- 0,361 p. 0,076	- 0,397 p. 0,049	- 0,124 p. 0,555
Arranjo de Figuras	- 0,462 p. 0,020	- 0,122 p. 0,560	- 0,296 p. 0,151
WCST - categorias	0,069 p. 0,744	0,166 p. 0,428	-0,367 p. 0,071
WCST - erros perseverativos	0,053 p. 0,803	- 0,111 p. 0,596	- 0,269 p. 0,193
Teste de Hayling e Brixton - parte A	-0,129 p. 0,538	(erros) 0,538 p. 0,006	-0,207 p. 0,320

Continua

Provas Neuropsicológicas *	Número de Internações	Número de Episódios	Tempo de Doença
Teste de Hayling e Brixton - parte B	-0,224 p. 0,282	-0,328 p. 0,109	(erros) -0,355 p. 0,082
Índice de Memória de Trabalho	-0,105 p. 0,619	0,117 p. 0,579	-0,240 p. 0,247
Figura de Rey - cópia	-0,530 p. 0,006	-0,074 p. 0,725	-0,275 p. 0,184
Figura de Rey - planejamento	-0,292 p. 0,156	-0,175 p. 0,403	-0,008 p. 0,968
Armar Objetos	-0,161 p. 0,441	0,090 p. 0,670	-0,024 p. 0,911
Cubos	-0,382 p. 0,059	-0,070 p. 0,740	-0,133 p. 0,527
IHS - total	-0,176 p. 0,399	-0,081 p. 0,701	-0,246 p. 0,236
IHS – fator 1	-0,241 p. 0,245	-0,336 p. 0,101	-0,197 p. 0,345
IHS – fator 2	0,228 p. 0,272	0,228 p. 0,272	0,104 p. 0,620
IHS – fator 3	-0,202 p. 0,333	-0,184 p. 0,380	-0,135 p. 0,519
IHS – fator 4	0,036 p. 0,866	-0,137 p. 0,514	0,137 p. 0,515
IHS – fator 5	0,200 p. 0,339	0,287 p. 0,165	-0,281 p. 0,174

Os testes que apresentaram resultado significativo ou correlação com mais de uma variável (considerando $p \leq 0,1$) passaram para a análise multivariada, para qual foi utilizado o modelo de regressão linear múltiplo, juntamente com o método

stepwise para que se seleccionasse a relação mais significativa entre os testes e variáveis analisadas.

Para avaliar a influência das variáveis clínicas, que foram significativas na análise univariada apresentada nas tabelas 19 e 20, foi aplicado o modelo de regressão linear múltipla para cada prova psicológica que se mostrou resultado significativo em mais de uma variável clínica.

Tabela 21: Resultado da regressão linear múltipla

Variáveis relacionadas à doença	Prova Neuropsicológica	Valor <i>Beta</i>	Valor R^2	Valor de p^*
Sintomas Psicóticos	Código	- 0,542	0,294	0,005
	Compreensão	- 0,433	0,188	0,031
	Cubos	- 0,491	0,241	0,013
Número de Internações	Stroop Test			
	Cartão 1	0,405	0,128	0,045
	Cartão 2	0,537	0,288	0,006
	Cartão 3	0,441	0,194	0,027
	Arranjo de Figuras	- 0,511	0,261	0,013
	Figura de Rey	- 0,530	0,250	0,006

* considerando $p \leq 0,05$.

Os resultados apresentados na tabela 21 mostram que as variáveis com maior impacto sobre as medidas de funcionamento executivo foram: presença de sintomas psicóticos e número de internações.

Nesta análise, as variáveis: idade de início, presença de comorbidades, número de episódios e tempo de doença não tiveram uma influência significativa nos resultados das provas de funcionamento executivo.

6. Discussão

6. Discussão

Esta pesquisa teve como objetivo estudar o desempenho de pacientes bipolares eufímicos em diversos aspectos do funcionamento executivo, utilizando o modelo proposto por Lezak (1995). Este interesse surgiu a partir da leitura de estudos encontrados na literatura a respeito do delineamento de dificuldades cognitivas em pacientes bipolares eufímicos.

As evidências em relação a déficits cognitivos eram sempre maiores em estudos com amostras de pacientes que estivessem apresentando sintomatologia depressiva ou maníaca, ressaltando-se ainda um comprometimento maior nesta última (Lebowitz *et al.*, 2001; Basso *et al.*, 2002; Dixon *et al.*, 2004). Entretanto, pesquisas demonstraram que, mesmo pacientes eufímicos tendiam a apresentar dificuldade em algum aspecto das funções executivas quando comparados a sujeitos “saudáveis”, ou seja, sem qualquer transtorno psiquiátrico (Tham *et al.*, 1997; Van Gorp *et al.*, 1998; Ferrier *et al.*, 1999; Rubinsztein *et al.*, 2000; Zubieta *et al.*, 2001; Cavanagh *et al.*, 2002; Dixon *et al.*, 2004), apontando para a existência de alterações específicas no transtorno bipolar.

Paradiso *et al.* (1997) enfatizaram a necessidade de uma amostra grande ($N > 20$) e bem delimitada de pacientes. Além disto, variáveis como tempo de doença, número de episódios e internações, além das diferenças nos regimes medicamentosos deveriam ser consideradas.

O critério de eutimia também foi um fator discutido, pois enquanto alguns estudos descreviam os instrumentos, bem como o tempo de estabilização dos sintomas antes da avaliação neuropsicológica (Van Gorp *et al.*, 1998), a maior parte das publicações não se mostrava tão criteriosa assim e incluíam pacientes com sintomas residuais em sua amostra (Denicoff *et al.*, 1999; Ferrier *et al.*, 1999).

Paralelamente, havia também o fato de que nem todos os estudos avaliavam uma ampla gama das funções executivas em uma mesma amostra. Assim, a hipótese de disfunção executiva surgia a partir da dificuldade em uma ou duas tarefas que recrutavam o funcionamento de lobo frontal, embora o mesmo resultado pudesse não ocorrer em outra amostra, como por exemplo, na avaliação da fluência verbal (Van Gorp *et al.*, 1998; Ferrier *et al.*, 1999; Zubieta *et al.*, 2001; Cavanagh *et al.*, 2002; Clark *et al.*, 2002; Dixon *et al.*, 2004; Martínez-Arán *et al.*, 2004).

Com base nestes estudos foi estruturada a metodologia da presente pesquisa, sendo esta a primeira a ser realizada no Brasil com a finalidade de avaliar pacientes bipolares.

Assim, além de abarcar os vários componentes do funcionamento executivo, um outro ponto favorável deste trabalho foi à utilização de um inventário auto-aplicativo sobre a avaliação das habilidades sociais, aspecto também importante das funções executivas, o qual possibilitou a análise conjunta dos dados cognitivos com aqueles que caracterizavam o perfil de adaptação psicossocial.

O critério de eutimia, preocupação preponderante em termos de controle deste estudo, foi cuidadosamente determinado seguindo a pontuação nas escalas de *Hamilton* para Depressão (Hamilton, 1960) e *Young* para Mania (Young *et al.*, 1978), as quais foram aplicadas pelo clínico que acompanhava o paciente. Importante

relatar que os quatro médicos responsáveis pela aplicação das escalas estavam bem treinados e o índice de confiabilidade entre estes avaliadores era alto ($Kappa = 0,89$). Além do mais, para participar da avaliação, o paciente precisava permanecer eutímico por um período de no mínimo quatro semanas.

A aplicação das provas neuropsicológicas, bem como do inventário foi também bastante criteriosa, porque a examinadora estava “cega” quanto à condição dos participantes mesmo no momento da correção dos protocolos e da elaboração do banco de dados, o que não ocorreu na maior parte dos estudos publicados (Jones et al., 1994; Paradiso et al., 1997; Ferrier et al., 1999; Krabbendam et al., 2000; Rubinsztein et al., 2000; Mac Queen et al., 2001; Zubieta et al., 2001; Martínez-Arán et al., 2004a; 2004b; Fleck et al., 2005).

Em relação às características demográficas, os grupos estavam bem pareados quanto à escolaridade, idade, gênero e nível intelectual, sendo que em relação a este último aspecto todos os resultados estavam situados dentro de uma faixa média de desempenho.

Quanto ao grupo de pacientes bipolares, o número de internações e o tempo de doença caracterizaram a amostra como heterogênea do ponto de vista do curso da doença. Por outro lado, a média da pontuação nas escalas utilizadas para avaliar eutímia garantiu a remissão da sintomatologia no período da avaliação.

A média da pontuação da escala para avaliar sintomas maníacos (média: 0,96 – desvio padrão: 1,34) foi semelhante à apresentada em vários estudos, variando entre 0,8 e 1,4, sendo que os desvios padrão variam de 0,4 até no máximo dois pontos (Rubinsztein et al., 2000; Mac Queen et al., 2001; Zubieta et al., 2001; Deckersbach et al., 2004; Martínez-Arán et al., 2004a; 2004b; Deckersbach et al., 2005). A média

na escala de depressão (1,36 – desvio padrão: 1,44) foi menor do que a apresentada nos estudos de Mac Queen *et al.* (2001); Zubieta *et al.* (2001); Deckersbach *et al.* (2004) e Martínez-Arán *et al.* (2004a; 2004b). Porém, semelhante à apresentada no estudo de Deckersbach *et al.* (2005).

Desta forma, os pacientes desta amostra tinham menos sintomas depressivos do que aqueles que participaram da maioria dos estudos publicados.

A presença de sintomatologia psicótica ao longo da história da doença foi mais evidente do que a presença de comorbidades, sendo que no momento do encaminhamento para a avaliação não havia a manifestação aguda dos sintomas característicos dos outros transtornos, por exemplo, pânico, obsessões e compulsões ou abuso de substância. Esta afirmação decorre da consulta aos prontuários, considerando a data da avaliação. As comorbidades eram referidas como ocorridas no passado, em remissão atual.

O regime medicamentoso foi bastante variado, o que também é comum nos estudos com pacientes eutímicos (Addington e Addington, 1997; Ferrier *et al.*, 1999; Krabbendam *et al.*, 2000; Rubinsztein *et al.*, 2000; Bozikas *et al.*, 2005).

6.1. Resultado da prova que avaliou o nível intelectual

A eficiência intelectual dentro da média converge à maioria dos estudos internacionais citados na literatura de que pacientes bipolares não apresentam desvantagens nesta área e, de que este resultado independe do estado de humor (Van Gorp *et al.*, 1998; Ferrier *et al.*, 1999; Van Gorp *et al.*, 1999; Rubinsztein *et al.*, 2000; Sweeney *et al.*, 2000; Mac Queen *et al.*, 2001; Murphy *et al.*, 2001; Cavanagh *et al.*, 2002; Martínez-Arán *et al.*, 2004a; 2004b).

Entretanto, em relação ao grupo de pacientes, o resultado do quociente verbal não foi muito diferente daquele de execução como observado em alguns estudos (Bearden *et al.*, 2001; Borkowska e Rybakowski, 2001). Contudo, os resultados dos quocientes intelectuais (verbal, de execução e total) dentro da faixa média de desempenho estão em acordo com a maioria dos estudos citados na literatura de que pacientes bipolares não apresentam desvantagens nesta área e, de que este resultado independe do estado de humor (Van Gorp *et al.*, 1998; Ferrier *et al.*, 1999; Van Gorp *et al.*, 1999; Rubinsztein *et al.*, 2000; MacQuen *et al.*, 2001; Murphy *et al.*, 2001; Cavanagh *et al.*, 2002; Martínez-Arán *et al.*, 2004a; 2004b).

É consenso na literatura que as variáveis implicadas nos quadros de alteração do humor, como tempo da doença, internações e polimedicação não interferem na capacidade para usar o raciocínio lógico, embora o desempenho ou adaptação psicossocial possam ser afetados pelas dificuldades instrumentais, tais como: iniciativa, planejamento, capacidade para formular hipóteses, flexibilidade mental, habilidade para tomar decisões, regulação do comportamento, julgamento crítico, utilização de feedback e autopercepção, processos estes necessários para um comportamento apropriado a um contexto (Salthouse *et al.*, 2003). Isto justifica a importância de avaliar as funções cognitivas relacionadas ao funcionamento executivo.

6.2. Resultados das provas neuropsicológicas

6.2.1. Medidas atencionais

Em relação às medidas atencionais, não houve diferença quanto ao controle inibitório, também nomeado de "atenção seletiva", por se referir ao processo que tem por objetivo suprimir interferências internas ou externas durante uma ação em curso (Saboya *et al.*, 2002). Porém, embora o grupo de pacientes tenha se comportado da mesma forma que os controles, quando o grupo de pacientes foi avaliado quanto ao número de intenações, houve uma correlação positiva entre esta variável e o tempo necessário para completar a tarefa. Pacientes que tinham mais intenações eram mais lentos, provavelmente a fim de garantir a precisão da resposta, uma vez que não houve erros durante a execução da atividade.

Sendo a atenção um sistema no qual se opera um processo seqüencial em uma série de estágios, com diferentes sub-sistemas envolvidos e que o estado emocional pode interferir na performance, é possível supor que estes pacientes demonstraram que quando eutímicos eles conseguem empreender esforço voluntário para focalizar estímulos específicos, suprimindo aqueles distratores.

Na literatura, os resultados são controversos em relação a esta habilidade, porque da mesma forma que existe relatos de falhas neste sistema (Paradiso *et al.*, 1997; Krabbendam *et al.*, 2000; Rubinsztein *et al.*, 2000; Cavanagh *et al.*, 2002) outros autores não constataram este tipo de dificuldade (Jones *et al.*, 1994; Zubieta *et al.*, 2001; Dixon *et al.*, 2004; Martínez-Arán *et al.*, 2004b). Podemos especular que esta variabilidade nos achados pode estar relacionada ao uso de diferentes medicações e ao número de pacientes estudados.

Na presente pesquisa, o resultado dos pacientes nesta prova seria esperado a se considerar que eles não apresentaram dificuldade na maioria das funções avaliadas.

Quanto às provas que exigiam velocidade no processamento da informação visomotora e atenção alternada (Código e *Trail Making Test*), pacientes e controles não diferiram quanto ao tempo ou quantidade de erros. Contudo, pacientes com mais internações precisaram de mais tempo para realizar a parte mais complexa da tarefa (Parte B).

De fato, os resultados no *Trail Making Test* são controversos na literatura, mas assim como neste estudo vários pesquisadores não encontraram diferença significativa na execução desta tarefa (Jones *et al.*, 1994; Paradiso *et al.*, 1997; Van Gorp *et al.*, 1998). Todavia, Paradiso *et al.* (1997), verificaram que os pacientes bipolares eutímicos de sua amostra precisavam de um tempo maior para realizar a parte mais fácil desta prova. Os pacientes demoraram mais para ligar números dispostos randomicamente em uma folha, do que quando precisaram ligar números e letras alternadamente. Provavelmente, uma possível justificativa para isto seria que os pacientes lentificaram o desempenho no início da tarefa para se habituar à demanda. Por outro lado, na amostra destes autores, eles também não foram mais lentos que os controles na prova Código. O fato dos símbolos a serem associados serem sempre os mesmos, pode ter favorecido a memorização e o aumento da velocidade nas associações dentro do tempo limite.

Fleck *et al.* (2005) verificaram que bipolares eutímicos eram lentos para reagir aos estímulos, mas pelo esforço voluntário, conseguiam sustentar a atenção na tarefa.

De qualquer forma, os achados sugerem que a velocidade para processar a informação e a capacidade para alternar a atenção não podem ser consideradas como

um achado típico do transtorno bipolar, embora haja indícios de que uma lentificação na latência da resposta ocorra como forma de manter o controle sob a tarefa na eutímia, principalmente para pacientes com história de internação e maior tempo de doença.

6.2.2. Memória de trabalho e outros processos mnésticos

O índice de memória de trabalho foi semelhante entre os grupos. Porém, Ferrier *et al.* (1999) relataram dificuldades em provas que avaliavam a memória de trabalho, sendo que um dos testes que possibilitou esta afirmação foi também utilizado nesta pesquisa ("*Span*" de Memória Visual - Wechsler, 1997a), mas neste caso sem poder confirmar os achados.

Na outra prova, que exigia processamento de informação auditivo-verbal, também não houve diferença entre os grupos. Esta tarefa exigia controle mental e memória operativa, porque era necessário que o examinando respondesse a duas tarefas simultâneas ou a múltiplos elementos de uma tarefa mental complexa (Seqüência de Números e Letras – Wechsler, 1997a). Os sujeitos ouviam uma seqüência de letras e números misturados, mas no momento da repetição, os números precisavam ser lembrados primeiro e em seguida as letras, sendo que caso houvesse mais de um número, estes deveriam ser colocados em ordem crescente e, no caso das letras, ordem alfabética. Assim, além da perfeita memória imediata auditiva, era necessário também adequado pensamento espacial, à medida que uma terceira operação estava em andamento. Neste caso, os resultados obtidos nesta pesquisa discordam com o que a literatura apresenta, porém, em parte isto pode ser explicado pelos pacientes estarem em eutímia.

Nas provas de memória, os resultados obtidos na evocação imediata e tardia das provas verbais (histórias e lista de palavras) foram semelhantes entre os grupos.

Quanto à memória visual e visuo-espacial também não foram observadas diferenças entre os grupos estudados. Contudo, parece provável que um aspecto que possa ter contribuído com este resultado é que as provas utilizadas nesta pesquisa eram revestidas de significado, faces e cenas, diferentes daquelas citadas na literatura, as quais compõe a bateria CANTAB e apresentam figuras geométricas (Rubinsztein *et al.*, 2000; El-Badri *et al.*, 2001).

As provas de memória para história, para faces ou para cenas foram incluídas nesta bateria porque lembrar um fato que alguém contou, ou o rosto de pessoas que se conhece em algum momento da vida, ou mesmo lembrar situações, ajudam no convívio social, porque facilitam a navegação no ambiente e estes são aspectos positivos na área acadêmica e ocupacional.

O que a literatura tem discutido bastante é que a dificuldade dos pacientes bipolares ocorre em provas que requerem o uso de estratégias para organizar a informação, seja esta verbal ou visual (Jones *et al.*, 1994; Van Gorp *et al.*, 1998; Denicoff *et al.*, 1999; Ferrier *et al.*, 1999; Van Gorp *et al.*, 1999; Krabbendan *et al.*, 2000; Cavanagh *et al.*, 2002; Clark *et al.*, 2002; Martínez-Arán *et al.*, 2002; Deckersbach *et al.*, 2004 a e b; Martínéz-Arán *et al.*, 2004a; 2004b). No entanto, mesmo nesta área os resultados não são totalmente concordantes, pois três estudos não conseguiram encontrar diferenças significativas nas provas de aprendizagem e memória verbal; embora estas não fossem as mesmas utilizadas nas pesquisas acima citadas (Coffman *et al.*, 1990; Jones *et al.*, 1994; Paradiso *et al.*, 1997). Nesta

pesquisa também não foram evidenciadas diferenças nos resultados obtidos na prova de aprendizagem verbal (Lista de Palavras - WMS-III).

6.2.3. Fluência verbal

Foram evidenciadas diferenças significativas na prova de fluência verbal, sendo que a produção dos pacientes para palavras iniciadas por determinadas letras foi significativamente inferior se comparado ao grupo controle. A dificuldade na tarefa de fluência verbal encontrada nesta pesquisa converge com o achado de Dixon *et al.* (2004) em relação à mesma prova.

Esta atividade exigia que eles tivessem controle mental para lidar com a solicitação, a qual incluía três regras, quais sejam, não dizer nomes próprios, não conjugar verbos e não mencionar palavras derivadas.

Um fato importante a se considerar é que em relação à ocorrência de erros, a frequência foi maior para o grupo controle, que cometeu o máximo de nove erros, enquanto no grupo de pacientes o máximo foi de três erros. Assim, os controles na tentativa de produzirem um grande número de palavras em um curto espaço de tempo (um minuto para cada letra) acabavam esquecendo das regras mencionadas no início da atividade. Em contrapartida, no grupo de pacientes, a lentidão na produção pode ter sido uma estratégia para se manter dentro das regras, não mencionando palavras que seriam posteriormente desconsideradas.

O fato que apóia a hipótese acima mencionada está embasado nos estudos com pacientes em mania (Lebowitz *et al.*, 2001; Basso *et al.*, 2002; Dixon *et al.*, 2004), os quais enfatizam o número de erros cometidos ao longo da tarefa. Além do mais como

esta tarefa é mediada pelo lobo frontal, isto reforça a hipótese de disfunção frontal na mania aguda (Lebowitz *et al.*, 2001).

6.2.4. Flexibilidade mental

Contrariando a maioria das pesquisas que relataram dificuldades nos eutímicos em provas de flexibilidade mental no WCST (Van Gorp *et al.*, 1998; Denicoff *et al.*, 1999; Zubieta *et al.*, 2001; Martínez-Arán *et al.*, 2002; Martínez-Arán *et al.*, 2004a; 2004b), esta pesquisa não identificou diferenças entre o grupo de pacientes e os controles em nenhum critério avaliado neste teste.

Quanto ao resultado obtido no *Hayling and Brixton Test*, diferente do que foi observado por Cavanagh *et al.* (2002) e McIntosh *et al.* (2005), tanto os pacientes bipolares como os controles tiveram certa dificuldade para responder de modo não convencional a uma situação inusitada, isto pôde ser percebido pela quantidade de erros observada na parte B desta prova. Esta prova cognitiva faz uma interface entre a flexibilidade mental e a criatividade, à medida que se torna necessário “quebrar” uma resposta automática a favor de outra menos usual. Parece provável que eles tenham inibido respostas mais criativas por receio de sair do que se considera padrão.

A flexibilidade mental, definida como a capacidade para se adaptar às novas circunstâncias quando estas exigem uma mudança na forma de lidar com a questão é um importante aspecto do funcionamento executivo e no caso desta pesquisa pacientes eutímicos tiveram desempenho semelhante ao de pessoas sem patologia psiquiátrica.

6.2.5. Capacidade de julgamento e crítica, e a análise de situações sociais

No contexto social-emocional, a flexibilidade mental está associada à capacidade de julgamento e crítica, através da percepção das situações apreendidas de acordo com sistemas de valores introjetados ao longo da vida (subteste Compreensão) e da "*leitura emocional*" das ações das pessoas (subteste Arranjo de Figuras) e, nestes processos bipolares e controles se comportaram de forma semelhante. Este trabalho é o primeiro a comparar tais aspectos entre pacientes bipolares e controles, sendo que a inclusão destas provas na bateria de avaliação foi uma tentativa de ampliar a análise sobre o funcionamento executivo, verificando se na eutímia eles eram capazes de discernir regras e normas que regem situações sociais, bem como perceber relações de causa e efeito nas ações humanas.

6.2.6. Habilidade para planejar

Pacientes e controles também não apresentaram diferenças nos resultados das provas que requeriam que eles realizassem construções ou reproduzissem uma figura complexa no plano gráfico (Armar Objetos, Cubos e Figura de Rey). Estes resultados corroboram aos achados de Van Gorp *et al.* (1998), que também não encontrou diferenças entre pacientes eutímicos e controles no subteste Cubos e na cópia da figura de Rey, ou mesmo na evocação desta figura após intervalo controlado de tempo. Apenas os pacientes com mais internações pontuaram menos na Figura de Rey e no Arranjo de Figuras, sugerindo que estas variáveis podem contribuir para falhas na organização perceptual, o que dificultaria a precisão para reproduzir os componentes da figura.

6.2.7. Avaliação das habilidades sociais

Aos processos executivos de caráter estruturalmente cognitivo, somam-se outros de base afetiva, os quais são denominados como habilidades sociais e neste aspecto, verificamos importantes diferenças entre o grupo de pacientes e os controles.

Os pacientes apresentaram pontuação menor que os controles em duas habilidades que traduzem certo “desenvoltura social”, porque se referem à capacidade de manter conversas socialmente e de enfrentar situações novas. Desta forma, a diferença observada no escore total deste Inventário parece ter sido decorrente das diferenças obtidas nos fatores 3 e 4.

Quanto ao fator 1, o qual avaliava as habilidades de enfrentamento e auto-afirmação com risco, tanto pacientes eutímicos como controles não apresentaram diferença significativa na avaliação destas habilidades. Desta forma, os dois grupos se caracterizaram como sendo pessoas que não encontram dificuldade quanto ao uso da assertividade frente a situações nas quais eles precisem defender seus direitos, como exigir a troca de uma mercadoria com defeito, discordar do grupo quando as opiniões sobre algo divergem, entre outras situações nas quais é necessário posicionar-se com firmeza frente a outros.

Os pacientes bipolares também se avaliaram de forma positiva quando foram avaliadas às habilidades de auto-afirmação na expressão de afeto positivo (fator 2), tais como: elogiar familiares, agradecer a elogios ou expressar sentimentos de carinho através de palavras e gestos a familiares. Não houve diferença entre os grupos e os dois resultados estavam dentro da faixa média de desempenho, sendo a

média do percentil de 55,92 pontos para os pacientes e 56,94 para os sujeitos controles.

Entretanto, as habilidades de conversação e desenvoltura social representadas pelo fator 3, revelaram que os pacientes bipolares podem enfrentar limitações nesta área. O fator 3 retrata a capacidade de lidar com situações sociais que são neutras quanto ao risco de reação indesejável por parte do interlocutor. Estes itens versavam sobre a dificuldade em manter conversas ou mesmo interrompê-las, por exemplo, quando se está usando o telefone, ou dificuldade em pedir favores, ou para recusar pedidos abusivos. A diferença obtida na auto-avaliação dos dois grupos parece sugerir que os bipolares tendem a ser mais cuidadosos no contato social e ficam desconfortáveis quando precisam intervir de forma direta no relacionamento interpessoal.

Da mesma forma, eles parecem mais retraídos quando precisam abordar pessoas desconhecidas ou enfrentar situações novas (fator 4). As afirmações que compunham este fator descreviam a possibilidade de falar em público ou abordar pessoas desconhecidas. Eles não são passivos quando tem que afirmar seus direitos, mas são muito cuidadosos quando tem que se expor frente a uma situação nova, como por exemplo, pedir uma informação ou um favor. Interessante notar que as medianas neste fator foram bem diferentes, sendo que o valor de percentil que mais se repetiu para o grupo de pacientes foi o 30, enquanto para os controles foi 70.

O auto-controle da agressividade (fator 5) estava adequado para os dois grupos, demonstrando que eles conseguiam reagir a situações aversivas com razoável controle da raiva, de forma socialmente competente. Este fator reuniu as habilidades de lidar com críticas ou brincadeiras ofensivas controlando os sentimentos negativos

perante o interlocutor. Considerando-se o grupo de pacientes, este resultado é interessante, uma vez que um aspecto bastante comum do quadro é a impulsividade e a dificuldade em controlar a irritabilidade, isto quando estão presentes os sintomas depressivos ou maníacos. Porém, na eutimia, estes pacientes referem que são capazes de enfrentar situações aversivas de forma adequada.

Estes resultados sugerem que, em relação às habilidades sociais, parece existir uma tendência a um comportamento inibido e hipervigilante em relação ao meio ambiente, talvez por uma preocupação e cuidado no contato, o que provavelmente não deve ocorrer nos episódios maníaco ou depressivos. Novos estudos devem centrar seus esforços na compreensão mais apurada destes aspectos, dada a importância destes na adaptação psicossocial.

Neste sentido, relacionando os dados obtidos na avaliação das habilidades sociais com as observações arroladas a respeito do desempenho cognitivo dos pacientes bipolares na eutimia, é possível supor que a cautela excessiva nas respostas dos testes sugere uma tentativa de se manter dentro de um padrão. Considerando o potencial intelectual dos pacientes estudados, é possível supor que a lentificação na emissão da resposta, a baixa produtividade, a resistência para evitar respostas não convencionais (semelhante ao observado no grupo controle) e a cautela em situações que requeiram lidar com eventos novos ou pessoas desconhecidas decorrem da necessidade de se adaptar a uma demanda.

6.3. Análise multivariada

A regressão logística mostrou que os resultados da prova de fluência verbal e do fator 4 do Inventário de Habilidades Sociais (Habilidade de auto-exposição a desconhecidos e situações novas) foram os que mostraram mais poder quanto a diferenciar os pacientes dos controles.

A lentificação do processo de pensamento na prova de Fluência Verbal ocorreu justamente pela necessidade de aplicar espontaneamente alguma estratégia de evocação para gerar o máximo possível de respostas em um curto espaço de tempo, monitorando o comportamento e acionando mecanismos inibitórios a fim de evitar erros e repetições. A aplicação de uma estratégia de forma espontânea diferencia esta prova das outras utilizadas, porque nas demais o material era mais estruturado e ficava claro o que eles deveriam realizar.

Os pacientes revelaram também enfrentar certa dificuldade em situações que requerem auto-exposição a situações novas ou pessoas desconhecidas, o que sugere um comportamento mais cuidadoso frente ao meio ambiente. Porém, isto não impede que eles sejam capazes de expressar sentimentos positivos como fazer elogios e agradecê-los, ou mesmo ser assertivo quando precisam lutar por algum direito, inclusive controlando a raiva em situações aversivas.

Desta forma, de acordo com o modelo proposto por Lezak (1995), seria possível supor que a diferença entre pacientes e controles saudáveis (do ponto de vista psiquiátricos) tende a ocorrer nos componentes básicos denominados como Volição e Desempenho Efetivo. Em relação ao primeiro considera-se o comportamento mais cuidadoso frente ao meio ambiente e no que se refere ao desempenho efetivo, parece ocorrer uma lentificação na regulação da intensidade e

do ritmo quando a tarefa requer um trabalho mental complexo e excessivo controle mental para se manter dentro de regras.

6.4. Associação entre as variáveis relacionadas ao curso da doença e o desempenho nos testes de funcionamento executivo

As variáveis referentes à doença, quais sejam: idade de início, presença ou ausência de sintomas psicóticos, presença ou ausência de comorbidades, número de internações, número de episódios e tempo de doença foram investigadas quanto à possível relação com medidas neuropsicológicas utilizadas para avaliar as funções executivas. As provas adotadas foram: *Trail Making Test* (parte A e B), *Stroop Color Test*, Código, Fluência Verbal (total), Compreensão, Arranjo de Figuras, *Wisconsin Card Sorting Test* (número de categorias e erros perseverativos), Teste de Hayling e Brixton, Índice de Memória de Trabalho, Figura de Rey (cópia e planejamento), Armar Objetos, Cubos e Inventário de Habilidades Sociais.

Nesta amostra de pacientes, o número de internações e a presença de sintomas psicóticos foram as únicas variáveis clínicas significativamente associadas às provas que avaliavam a capacidade de planejamento e análise visuoespacial (Cubos, Figura de Rey e Arranjo de Figuras), velocidade no processamento da informação (Código, *Stroop Test* - cartão 1), controle inibitório (*Stroop Test* - cartão 2 e 3) e capacidade de julgamento e crítica, e análise das situações sociais no plano prático (Compreensão e Arranjo de Figuras).

Tham *et al.* (1997) descreveram correlações entre dificuldades observadas nas provas neuropsicológicas e o número de internações, mesmo em pacientes eutímicos.

Um fator que parece defender uma certa consistência aos resultados obtidos refere-se a correlações apenas com medidas que exigiam processamento da informação visuoespacial e planejamento (Cubos, cópia da Figura de Rey e Arranjo de Figuras), velocidade para processar informações e controle inibitório (Código e *Stroop Test*), aspectos estes bastante discutidos na literatura (Jones *et al.*, 1994; Zubieta *et al.*, 2001; Wilder-Willis *et al.*, 2001; Clark *et al.*, 2002; Dixon *et al.*, 2004; Martínez-Arán *et al.*, 2004b; Fleck *et al.*, 2005). Além disto, as capacidades de julgamento e crítica, bem como para analisar situações sociais na prática (Compreensão e Arranjo de Figuras) também se mostraram dependentes das variáveis clínicas, o que aponta para a necessidade de se estudar aspectos relacionados à cognição social nestes pacientes.

A dificuldade na análise visuoespacial e a lentidão para reagir a estímulos foram muito discutidos nos estudos de Rubinsztein *et al.* (2000) e El-Badri *et al.* (2001), embora isto em geral ocorresse em provas de memória.

Denicoff *et al.* (1999) também encontraram uma correlação negativa entre o resultado da prova Arranjo de Figuras e o número de internações. Nesta pesquisa, o resultado da prova Arranjo de Figuras estava relacionado com a maioria das variáveis clínicas, tais como: idade de início, presença de sintomatologia psicótica, presença de comorbidades, além do número de internações.

Por outro lado, os resultados das provas Armar Objetos, *Trail Making Test* e Teste de Hayling e Brixton – parte A, as quais também recrutavam a análise visuoespacial e/ou a rapidez na resposta não mostraram correlação significativa com estas variáveis. Provavelmente isto decorre das características destas tarefas, ou seja, a prova Armar Objetos, embora recrute a capacidade de planejamento, não é tão

complexa quanto as provas de Cubos, Figura de Rey e Arranjo de Figuras, nas quais o paciente precisa decidir sua ação a partir de uma análise complexa do material. Em Armar Objetos, as figuras são conhecidas, o que facilita a realização da prova. Da mesma forma, nos testes de Hayling e *Trail Making*, a rapidez na resposta é para material estruturado, não exige tanto a habilidade motora quanto em Código ou a organização mental da prova de Fluência Verbal.

A respeito da prova de fluência verbal, os resultados estavam relacionados à presença de comorbidades e ao número de episódios, mas isto não se manteve quando foi aplicado o modelo de regressão múltipla. Neste sentido, embora o resultado desta prova fosse um fator de diferenciação entre os grupos (bipolares *versus* controles), ele praticamente não dependeu das variáveis clínicas, estando assim relacionado ao transtorno.

O mesmo ocorreu com os resultados do Inventário de Habilidades Sociais, os quais também foram praticamente independentes das variáveis clínicas do transtorno. Estes dados parecem sugerir que dificuldades cognitivas são, de modo geral, dependentes de alguns aspectos clínicos, mas as dificuldades nas habilidades sociais estão relacionadas ao impacto que a doença causa na adaptação social.

6.5. Limitações do estudo

Quanto às limitações deste estudo, é preciso considerar que as provas neuropsicológicas não eram padronizadas para a população brasileira, sendo que a única análise possível quanto ao desempenho dos pacientes era mediante a pontuação bruta, não havendo possibilidade de transformar estes resultados em escores

ponderados, o que favoreceria compará-los em termos de desempenho de forma mais igualitária considerando as diferentes idades.

Outro ponto importante a se pensar é que talvez sejam necessários instrumentos mais finos do ponto de vista do estudo da cognição, apesar das provas utilizadas serem amplamente reconhecidas no campo da Neuropsicologia. Provavelmente, alguns testes, como por exemplo, as provas de memória registrem apenas dificuldades muito acentuadas, o que pode não ocorrer no paciente bipolar eutímico. Além disto, provas computadorizadas possibilitariam registrar o tempo de reação para qualquer tipo de tarefa, sendo possível assim, verificar se o desempenho semelhante ao dos controles ocorreria devido a um tempo maior para reagir ou não.

A respeito dos controles, embora a seleção tenha sido bastante criteriosa, as entrevistas psiquiátricas não caracterizam dados de desenvolvimento. Assim, não é possível garantir que as pessoas selecionadas não tenham dificuldades instrumentais, as quais estariam relacionadas à história do seu desenvolvimento. Este poderia ser, inclusive, um fator que motive estas pessoas a participarem de pesquisas deste tipo, ou seja, pesquisas que avaliem funções cognitivas ou que ofereçam algum *screening* médico.

O comprometimento com o experimento (Hennekens e Buring, 1987) é um outro viés a ser considerado, porque a resposta a testes exige uma participação ativa durante todo o processo de avaliação, empreendendo esforço e controlando a motivação. Embora os sujeitos controles recebessem gratificação pela participação na pesquisa, isto não garantiu o envolvimento durante o período da avaliação. Foi possível notar a presença de controles que apresentaram pontuações indicativas de

déficits neuropsicológicos sérios em algumas das provas apresentadas, inclusive incompatíveis com sua escolaridade.

Por outro lado, deve-se considerar também que o engajamento dos pacientes foi um fator que contribuiu para os resultados obtidos, uma vez que, apesar do tempo relativamente extenso para concluir toda a bateria de testes, não houve em nenhuma das avaliações desistência ou perda de dados. Além disto, tendo em vista que a experiência clínica mostra que pacientes bipolares, mesmo em eutímia, tem queixas quanto à eficiência atencional e mnéstica, a avaliação pode ser vista como uma possibilidade de “checar” o desempenho. Assim, o fato de pacientes e controles apresentarem desempenho semelhante não significa necessariamente que não haja dificuldade na função cognitiva avaliada.

Quanto ao tamanho da amostra, é importante considerar que, a maioria dos estudos realizados com grupos de pacientes bipolares eutímicos praticamente não inclui mais do que 30 sujeitos (ver tabela 4). Além do mais, nesta pesquisa houve o cuidado e o rigor de selecionar apenas pacientes bipolares tipo I.

6.6. Pesquisas futuras

Em relação a outras futuras contribuições no âmbito da Neuropsicologia, ainda é necessário investir em estudos que avaliem o paciente no primeiro episódio, a fim de verificar se logo no início da doença existem dificuldades cognitivas que se assemelhem aos déficits encontrados no nosso estudo.

A avaliação de filhos de pais bipolares, bem como o seguimento periódico destas crianças é também um campo promissor para explorar fenótipos relacionados à doença e poderia auxiliar na identificação dos sinais podrômicos deste transtorno

ou no estabelecimento de endofenótipos para estudos genéticos. Além disto, estudos longitudinais com foco no seguimento do paciente durante alguns anos possibilitaria estudar com exatidão se o número de episódios ou a gravidade destes poderia estar correlacionado com o declínio cognitivo. Estes dados poderiam ser úteis como subsídios para a inserção do paciente em programas de Reabilitação Neuropsicológica, iniciando-se o treino cognitivo no momento imediato à identificação do déficit.

Pesquisas controladas em relação à medicação esclareceriam se existe uma alteração em relação aos déficits cognitivos e o regime medicamentoso adotado. Porém, para isto seria também interessante que fosse possível incluir um grupo de pacientes sem medicação, o que não é tarefa fácil, dada a necessidade destas para a estabilização do humor. Por esta razão, a retirada da medicação para participação em pesquisa é um procedimento que esbarra em importantes questões éticas.

A associação entre avaliação neuropsicológica e técnicas de neuroimagem funcional vem sendo realizadas e podem trazer contribuições importantes a respeito das associações possíveis entre os déficits encontrados e o nível da atividade cerebral em regiões responsáveis pelo processamento da informação que estaria sendo estudada (Monks *et al.*, 2004; Malhi *et al.*, 2005).

7. Conclusão

7. Conclusão

Tendo em vista o objetivo desta pesquisa quanto a verificar o funcionamento executivo em pacientes com Transtorno Bipolar na fase eutímica, comparando-os com um grupo controle composto por sujeitos sem alterações psiquiátricas, concluiu-se que:

- a) Quanto à esfera atencional, não houve diferença entre os grupos quanto à amplitude atencional, controle mental, controle inibitório, atenção alternada, atenção dividida e velocidade no processamento da informação visomotora.
- b) No que diz respeito aos processos mnésticos, não houve diferença entre os grupos na realização das provas visuais ou verbais.
- c) Houve diferença significativa no desempenho da prova de Fluência Verbal, sendo observada baixa produtividade para o grupo de pacientes.
- d) Os grupos não diferiram quanto ao resultado nos testes que avaliavam a flexibilidade mental.

- e) A capacidade para planejar sob diferentes demandas e para fazer a análise de situações sociais no plano verbal e prático (julgamento, crítica e planejamento envolvendo eventos seqüenciais) não mostrou alterações entre os grupos.

- f) Nas habilidades sociais, o grupo de pacientes apresentou resultado inferior nos fatores que avaliavam habilidades de “conversação e desenvoltura social”, e “a auto-exposição a desconhecidos e situações novas”.

- g) Pacientes com história de internação e presença de sintomatologia psicótica ao longo do curso da doença apresentaram dificuldade nas provas que avaliavam processamento da informação visuoespacial e planejamento, velocidade para processar informações, controle inibitório, capacidade de julgamento e crítica, e habilidade para analisar situações sociais na prática.

8. Referências Bibliográficas

8. Referências Bibliográficas

Addington, J.; Addington, D. Attentional Vulnerability Indicators in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Res.* 1997; 23:197-204.

Akiskal, H.S. – Mood Disorders: Clinical Feature IN: Sadock, B.J.; Sadock, V.A. – *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Lippincott Williams e Wilkins: Philadelphia. 2000; p. 13338-1377.

Albus, M.; Hubmann, W.; Wahlheim, C.; Sobizack, N.; Franz, U.; Mohr, F. Contrasts in Neuropsychological Test Profile between Patients with First-Episode Schizophrenia and First-Episode Affective Disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 1996; 94 (2):87-93.

Alcantara, I.; Schimitt, R.; Schwarzthaupt, A.W.; Chachamovich, E.; Sulzbach, M.F.V.; Padilha, R.T.L.; Candiago, R.H.; Lucas, R.M. Avanços no Diagnóstico do Transtorno do Humor Bipolar. *Rev Bras Psiquiatr.* 2003; 25 (Supl):22-32.

Alexander, M P; Stuss, D T.; Shallice, T.; Picton, T W.; Gillingham, S. B. Impaired concentration due to frontal lobe damage from two distinct lesion sites. *Neurology.* 2005; 65(4):572-579.

Ali, S.O.; Denicoff, K.D.; Altshuler, L.L.; Hauser, P.; Li, X.M.; Conrad, A.J.; Mirsky, A.F.; Smith-Jackson, E.E.; Post, R.M. A Preliminary Study of the Relation of Neuropsychological Performance in Neuroanatomic Structures in Bipolar Disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychol. Behav. Neurol.* 2000; 13: 20-8.

Almeida, K. M.; Moreno, D. H. Quadro Clínico dos Subtipos do Espectro Bipolar. In: Moreno, R.A.; Moreno, D. H. *Transtorno Bipolar do Humor*. São Paulo: Lemos Editorial; 2002. p. 111-130.

Altshuler, L.L. Bipolar Disorder: Are Repeated Episodes Associated with Neuroanatomic and Cognitive Changes? *Biol Psychiatry*. 1993; 33:563-5.

American Psychiatry Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV* (4th ed). Washington, DC; 1994.

Angst, J. Zur Aetiologie und Nosologie Endogener Depressiver Psychosen. Heft 112. Berlin, Springer, 1966 apud Goodwin, F.K.; Jaminson, K.R. *Manic-Depressive Illness*. New York: Oxford University Press; 1990, p.62.

Angst, J. The Emerging Epidemiology of Hipomania and Bipolar II disorder. *J. Affect Disord.* 1998; 50:143-51.

Angst, J. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *Journal of Affective Disorders*. 2003; 73: 133 – 146.

Araújo, C. Avaliação Neuropsicológica das Disfunções Executivas. In: Valle, L.E.L.R. *Temas Multidisciplinares de Neuropsicologia e Aprendizagem: Sociedade Brasileira de Neuropsicologia*. São Paulo: Robe Editorial; 2004. p.209-16.

Arduini, L.; Kalyvoka, A.; Stratta, P.; Rinaldi, O.; Daneluzzo, E.; Rossi, A. Insight and Neuropsychological Function in Patients with Schizophrenia and Bipolar Disorder with Psychotic Features. *Can. J. Psychiatry*. 2003; 48: 338-341.

Backer, S.C.; Rogers, R.D.; Owen, A.M.; Frith, C.D.; Dolan, R.J.; Frakowiak, R.S.J.; Robbins, T.W. Neural Systems Engaged by Planning: a PET Study of the Tower of London Task. *Neuropsychologia*. 1996; 34: 515-526.

Baddeley, A. D. The Central Executive: A concept and some Misconception. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 1998; 4: 523 – 26.

Baeta, E.; Santana, I.; Castro, G.; Gonçalves, T.; Carmo, I. ; Caritas, A.I. Cognitive Effects of Therapy with Topiramate in Patients with Refractory Partial Epilepsy – *Rev. Neurol*. 2002; 34 (8): 737 – 41.

Bauer, M.; Alda, M.; Priller, J.; Young, L. T. Implications of the Neuroprotective Effects of Lithium for the Treatment of Bipolar and Neurodegenerative Disorders. *Pharmacopsychiatry*. 2003; 36: 250-4.

Belmaker, R. H. Bipolar Disorder. *N Engl J Med*. 2004; 351(5):476-86.

Barker, M.J.; Greenwood, K.M.; Jackson, M.; Crowe, S.F. Persistence of Cognitive Effects After Withdrawal From Long-Term Benzodiazepine Use: A Meta-Analysis. *Arch. Clin. Neuropsychol*. 2004; 19 (3): 437-54, 2004.

Bartha, L.; Marksteiner, J.; Bauer, G.; Benke, T. Persistent Cognitive Deficits Associated with Lithium Intoxication: A Neuropsychological Case Description. *Cortex*. 2002; 38 (5):743-52.

Basso, M.R.; Lowery, N.; Neel, J.; Purdie, R.; Bornstein, R.A. Neuropsychological Impairment Among Manic, Depressed and Mixed-Episode Inpatients with Bipolar Disorder. *Neuropsychology*. 2002; 16 (1):84-91.

Bearden, C.E.; Hoffman, M.; Cannon, T.D. The Neuropsychology and Neuroanatomy of Bipolar Affective Disorder: A Critical Review. *Bipolar Disord*. 2001; 3:106-50.

Blair, J.R.; Spreen, O. Predicting Premorbid IQ: A Revision of National Adult Reading Test. *Clin. Neuropsychologist*. 1989; 3:129-136.

Borkowska, A.; Rybakowski, J.K. Neuropsychological Frontal Lobe Tests Indicate that Bipolar Depressed Patients are More Impaired than Unipolar. *Bipolar Disord.* 2001; 3:88-94.

Bozikas, V.P.; Andreou, C.; Giannakou, M.; Tonia, T.; Anezoulaki, D.; Karavatos, A.; Fokas, K.; Kosmidis, M.H. Deficits In Sustained Attention in Schizophrenia but not in Bipolar Disorder. *Schizophr Res.* 2005; 78:225-33.

Brumm, V.L.; Van Gorp, W.G.; Wirshing, W. Chronic Neuropsychological Sequelae in a Case of Severe Lithium Intoxication. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 1998; 11(4):245-9.

Buffett-Jerrott, S.E.; Stewart, S.H. Cognitive and Sedative effects of Benzodiazepine Use. *Curr. Pharm. Des.* 2002; 8 (1): 45-58.

Burgess, P.W.; Shallice, T. *The Hayling and Brixton Tests*. England: Thames Valley Test Company Limited; 1997.

Caballo, V.E. Manual de Avaliação e Treinamento das Habilidades Sociais. São Paulo, Livraria Santos Editora; 2003.

Caligiuri, M.P.; Ellwanger, J. – Motor and cognitive Aspects of Motor Retardation in Depression. *Journal of Affective Disorders*. 2000; 57: p. 83-93.

Carlson, G., Goodwin, F.K. – The stages of mania. A longitudinal analysis of the maniac episode. *Arch Gen Psychiatry* 28: 221-228, 1973.

Cavanagh, J.T.O.; Van Beck, M.; Muir, W.; Blackwood, D.H.R. Case-Control Study of Neurocognitive Function in Euthymic Patient with Bipolar Disorder: An Association with Mania. *Br J Psychiatry*. 2002; 180:320-6.

Chowdhury, R.; Ferrier, I.N.; Thompson, I.M. Cognitive Dysfunction in Bipolar Disorder. *Current Opinion in Psychiatry*. 2003; 16(1):7-12.

Clark, L.; Iversen, S.D.; Goodwin, G.M. Sustained Attention Deficit in Bipolar Disorder. *Br J Psychiatry*. 2002; 180:313-9.

Coffman, J.A.; Bornstein, R.A.; Olson, S.C.; Schwarzkopf, S.B.; Nasrallah, H.A. Cognitive Impairment and Cerebral Structure by MRI in Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*. 1990; 27:1188-96.

Conners K. Conners' CPT II – *Continuous Performance Test II*. Multi-Health Systems Inc., 2002.

Cunha, J. A. . *Psicodiagnóstico – V*, Porto Alegre: Art Méd Editora; 2002. p. 171 – 176.

David, A. S.; Cutting, J. C. Affect, Affective Disorder and Schizophrenia - A Neuropsychological Investigation of Right Hemisphere Function. *British Journal of Psychiatry*. 1990; 156: 491- 95.

Deckersbach, T.; McMurrich, S.; Ogutha, J.; Savage, C.R.; Sachs, G.; Rauch, S.L. Characteristics of Non-Verbal Memory Impairment in Bipolar Disorder: The Role of Encoding Strategies. *Psychol Med*. 2004; 34 (5):823-32.

Deckersbach, T.; Savage, C.R.; Dougherty, D. D.; Bohne, A.; Loh, R.; Nierenberg, A.; Sachs, G.; Rauch, S.L. Spontaneous and Directed Application of Verbal Learning Strategies in Bipolar Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder. *Bipolar Disorder*. 2005; 7: 166-175.

Del-Bem, C.M.; Vilela, J.A.; Crippa, J.A.; Hallak, J.E.; Labate, C.M.; Zuardi, A.W. Confiabilidade da “Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Versão Clínica” traduzida para o português. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001; 23:156-9.

Del Prette, Z.A.P.; Del Prette, A. *Inventário de Habilidades Sociais: Manual de Aplicação, Apuração e Interpretação*. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.

Denicoff, K.D.; Ali, S.O.; Mirsky, A.F.; Smith-Jackson, E.E.; Leverich, G.S.; Duncan, C.C.; Connell, E.G.; Post, R.M. Relationship Between Prior Course of

Illness and Neuropsychological Functioning in Patients with Bipolar Disorder. *J Affect Disord.* 1999; 56:67-73.

Dhingra, U.; Rabins, P.V. Mania in the Elderly: A 5-7 year Follow-up. *J Am Geriatr Soc.* 1991; 39(6):581-3.

Dixon, T.; Kravariti, E.; Frith, C.; Murray, R.M.; McGuire, P.K. Effect of symptoms on Executive Function in Bipolar Illness. *Psychological Medicine.* 2004; 34:811-821.

El-Badri, S.M.; Ashton, C.H.; Moore, P.B.; Marsh, V.R.; Ferrier, I.N. Electrophysiological and Cognitive Function in Young Euthymic Patients with Bipolar Affective Disorder. *Bipolar Disord.* 2001; 3:79-87.

Elliot, R.; Sahakian, B.J.; Mc Kay, A.P. Herrod, J.J.; Robbins, T.W.; Paykel, E.S. Neuropsychological Impairments in Unipolar Depression: The Influence of perceived Failure on Subsequent Performance. *Psychological Medicine.* 1996; 26: 975- 89.

Elliot, R. Executive Functions and their Disorders – Imaging in Clinical Neuroscience. *British Medical Bulletin.* 2003; 65: 49-59.

Engelsmann, F.; Ghadirian, A.M.; Grof, P. Lithium treatment and memory assessment: methodology. *Neuropsychobiology.* 1992, 26 (3):133-9.

Evans, J.D.; Heaton, R. K.; Paulsen, J. S.; Mc Adams, L. A.; Heaton, S. C.; JESTE, D. V. Schizoaffective Disorder: A Form of Schizophrenia or Affective Disorder ? *J. Clin. Psychiatry*. 1999; 60: 874 – 882.

Ferrier, N.; Staton, B.R.; Kelly, T.P.; Scott, J. Neuropsychological Function in Euthymic Patients with Bipolar Disorder. *Br J Psychiatry*. 1999; 175:246-51.

First, M.B.; Spitzer, R.L.; Gibbon, M.; Williams, J.B. *Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Transtorno do Eixo I: Edição para Pacientes (SCID-I/P)*. New York Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 1997.

Fleck, D.E.; Shear, P.K.; Strakowski, S.M. Processing Efficiency and Sustained Attention in Bipolar Disorder. *J Int Neuropsychol Soc*. 2005, 11(1):49-57.

Fletcher, P. C.; Henson, R. N. A. Frontal Lobes and Human Memory. Insights from Functional Neuroimaging. *Brain*. 2001, 124: 849-881.

Freeman, M.P.; McElroy, S.L. Clinical Picture and Etiologic Models of Mixed States. *Psychiatr. Clin. North Am.*, 1999, 22: 535-46.

Funahashi, S. Neuronal Mechanisms of Executive Control by the Prefrontal Cortex. *Neurosci. Res*. 2001, 39:147-165.

Gathercole, S.E.; Baddeley, A.D. *Working Memory and Language*. British: Lawrence Erlbaum Associates Ltd.; 1993. p.01-38.

Gil, R. *Neuropsicologia*. Tradução de Maria Alice Araripe de Sampaio Doria; São Paulo: Livraria Santos Editora; 2003. p.156-70.

Goldberg, T.E.; Gold, J.M.; Greenberg, R. Contrasts between Patients with Affective Disorders and Patients with Schizophrenia on a Neuropsychological Test Battery. *Am J Psychiatry*. 1993; 150 (9):1355-62.

Goldberg, E. *O Cérebro Executivo: Lobos Frontais e a Mente Civilizada*. Rio de Janeiro: Imago Ed., 2002.

Goodwin, F.K.; Jaminson, K.R. *Manic-Depressive Illness*. New York: Oxford University Press; 1990.

Hamilton, M. A Rating Scale for Depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23:56-62.

Hamilton, M. Mania and depression: classification, description and course. apud Paykel, E.S.; Coppen, A. *Psychopharmacology of affective disorders*. New York: Oxford University Press; 1980. p.1-13.

Hawkins, K.A.; Hoffman, R.E.; Quinlan, D.M.; Rakfeldt, J.; Docherty, N.M.; Sledge, W.H. Cognition, Negative Symptoms and Diagnosis: A Comparison of

Schizophrenic, Bipolar, and Control Samples. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1997; 9 (1):81-9.

Heaton, R.K. *Wisconsin Card Sorting Test Manual.* Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources, INC.; 1981.

Hennekens, C.H.; Buring, J.E. *Epidemiology in medicine.* Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1987.

Hervey, A.S.; Epstein, J.N.; Curry, J.F. Neuropsychology of Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology.* 2004;18(3):485-503.

Honig, A.; Arts, B.M.; Ponds, R.W.; Riedel, W.J. – Lithium Induced Cognitive Side – Effects in Bipolar Disorder: A Qualitative Analyses and Implications for Daily Practice. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1999; 14: 167-71.

Howieson, D.B.; Lezak, M.D. A Avaliação Neuropsicológica. apud Yudofsky, S.C.; Hales, R.E. *Compêndio de Neuropsiquiatria.* Porto Alegre: ArtMed Editora; 2006. p.195 - 216.

Huppertz, H.J.; Quiske, A.; Schulze-Bonhage, A. Cognitive Impairments Due to Add-on Therapy with Topiramate. *Nervenarzt.* 2001; 72 (4): 275 – 80.

Johnson, M.H. ; Magaro, P.A. Effects of Mood and Severity on Memory Processes in Depression and Mania. *Psychological Bulletin*. 1987; 101: 28-40, 1987.

Jones, B.P.; Duncan, C.C.; Mirsky, A.F.; Post, R.M.; Theodore, W.H. Neuropsychological Profiles in Bipolar Affective Disorder and Complex Partial Seizure Disorder. *Neuropsychology*. 1994; 8 (1):55-64.

Kaplan, H.I.; Sadock, B.J.; Grebb, J.A. *Compêndio de Psiquiatria: Ciências do Comportamento e Psiquiatria Clínica*. Porto Alegre: ArtMed Editora; 1997; p.493-544.

Kaufman, A.S.; Reynolds, C.R. Clinical Evaluation of Intellectual function. apud Cunha, J. A . *Psicodiagnóstico – V*, Porto Alegre: Art Méd Editora; 2002. p. 274.

Kendel, R.E. Mood (affective) disorders apud Kendell, R.E.; Zealley, A.K. Companion to psychiatric studies. Edimburgo, Churchill Livingstone, 1993, p. 427-57.

Kessing, L.V. Cognitive Impairment in the Euthymic Phase of Affective Disorder. *Psychol Med*. 1998; 28:1027-38.

Kessler, R.C.; Rubinow, D.R.; Holmes, C.; Abelson, J.M.; Zhao, S. The Epidemiology of DSM-III-R Bipolar I Disorder in a General Population. Survey. *Psychol. Med*. 1997; 27(5):1079-89.

Kessler, R.C.; Birnbaum, H.; Demler, O.; Falloon, I. R.; Gagnon, E.; Guyer, M.; Howes, M.J.; Kendler, K.S.; Shi, L.; Walters, E.; Wu, E.Q. The prevalence and correlates of nonaffective psychosis in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Biol. Psychiatry*. 2005; 58 (8):668-76.

Kluger A.; Goldberg, E. IQ Patterns in Affective Disorder, Lateralized and Diffuse Brain Damage. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1990; 12 (2):182-94.

Kocsis, J.H.; Shaw, E.D.; Stokes, P.E.; Wilner, P.; Elliot, A.S.; Sikes, C.; Myers, B.; Manevitz, A.; Parides, M. Neuropsychologic Effects of Lithium Discontinuation. *J Clin Psychopharmacol*. 1993; 13:268-75.

Krabbendam, L.; Honig, A.; Wiersma, J.; Vuurman, E.F.P.M.; Hofman, P.A.M.; Derix, M.M.A.; Nolen, W.A.; Jolles, J. Cognitive Dysfunctions and White Matter Lesions in Patients with Bipolar Disorder in Remission. *Acta Psychiatr Scand*. 2000; 101(4):274-80.

Kraepelin, E. Manic depressive Insanity and Paranoia. Edinburgh, 1921.

Kucharska – Pietura, K.; David, A.S. The Perception of Emotional Chimeric Faces in Patients with depression, Mania and Unilateral Brain Damage. *Psychological Medicine*. 2003, 33: 739-745.

Lebowitz, B.K.M.S.; Shear, P.K.; Steed, M.A.M.S.; Strakowski, S.M.M.D. Verbal Fluency in Mania: Relationship to Number of Manic Episodes. *Journal of Clinical Neuroscience, Neuropsychiatry, Neuropsychology*. 2001; 14 (3):177-82.

Leonhard, K. The Classification of Endogenous Psychosis. Ed. New York, Irvington Publishers, 1957 apud Goodwin, F.K.; Jaminson, K.R. *Manic-Depressive Illness*. New York: Oxford University Press; 1990, p. 62.

Lezak, M.D. *Neuropsychological Assessment*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1995. p.7- 44.

Liu, S. K. ; Chiu, C.H. ; Chang, C.J. ; Hwang, T.J. ; Hwu, H.G. ; Chen, W. J. Deficits in Sustained Attention in Schizophrenia and Affective Disorders: Stable Versus State- Dependent Markers. *Am. J. Psychiatry*. 2002, p. 975-982.

Lovell, M.R.; Starratt, C.S. Reabilitação Cognitiva e Terapia Comportamental dos Transtornos Neuropsiquiátricos. In: YUDOFSKY, S.C.; HALES, R.E. *Compêndio de Neuropsiquiatria*. Porto Alegre: ArtMed Editora. 1996; p.421-7.

Luria, A.R. *Higher Cortical Functions in Man*. New York: Basic Books, Inc, Publishers Consultants Bureau, 1966. p.218-45.

Luria, A.R. *Fundamentos de Neuropsicologia*. Tradução de Prof. Juarez Aranha Ricardo. São Paulo: EDUSP; 1984.

MacQueen, G.M.; Young, L.T.; Galway, T.M.; Joffe, R.T. Backward Masking Task Performance in Stable, Euthymic out-patients with Bipolar Disorder. *Psychol Med.* 2001; 31:1269-77.

MacQueen, G.; Young, T. - Cognitive Effects of Atypical Antipsychotics: Focus on Bipolar Spectrum Disorders – *Bipolar Disord.*; 2003; Suppl 2:53-61.

Malhi, G.S.; Lagopoulos, J.; Sachdev, P.S.; Ivanovski, B.; Shnier, R. An Emotional Stroop Functional MRI Study of Euthymic Bipolar Disorder. *Bipolar Disord.* 2005; 7 Suppl 5:58-69.

Manji, H.K.; Moore, G.J.; Chen, G. Lithium up-regulates the cytoprotective protein bcl-2 in the cns in vivo: A role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness. *J. Clin. Psychiatry*, 2001; 61: 82-96.

Mari, J.; Willians, P.A. A Validity Study of a Psychiatric Screening Questionnaire (SRQ-20) in Primary Care in the City of São Paulo. *Brit. J. Psychiatry*, 148: 23-26.

Martínez-Arán, A.; Vieta, E.; Colom, F.; Reinares, M.; Benabarre, A.; Gastó, C.; Salamero, M. Cognitive Dysfunctions in Bipolar Disorder: Evidence of Neuropsychological Disturbances. *Psychother Psychosom.* 2000; 69:2-18.

Martínez-Arán, A.; Penades, R.; Vieta, E.; Colom, F.; Reinares, M.; Benabarre, A.; Salamero, M.; Gastó, C. Executive Function in Patients with Remitted Bipolar

Disorder and Schizophrenia and Its Relationship with Functional Outcome. *Psychother Psychosom.* 2002; 71(1):39-46.

Martínez-Arán, A.; Vieta, E.; Colom, F.; Torrent, C.; Sanchez-Moreno, J.; Reinares, M.; Benabarre, A.; Goikolea, J.M.; Brugue, E.; Daban, C.; Salamero, M. Cognitive Impairment in Euthymic Bipolar Patients: Implications for Clinical and Functional Outcome. *Bipolar Disord.* 2004a; 6(3):224-32.

Martínez-Arán, A.; Vieta, E.; Reinares, M.; Colom, F.; Torrent, C.; Sanchez-Moreno, J.; Benabarre, A.; Goikolea, J.M.; Comes, M.; Salamero, M. Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry.* 2004b; 161 (2): 262-70.

McGrath, J.; Scheldt, S.; Welhan, J.; Clair, A. Performance on Tests Sensitive to Impaired Executive Ability in Schizophrenia, Mania and Well Controls: Acute and Subacute Phases. *Schizophr Res.* 1997; 26:127-37.

McGrath, J.; Chapple, B.; Wright, M. Working Memory in Schizophrenia and Mania: Correlation with Symptoms during the Acute and Subacute Phases. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103 (3):181-8.

McIntoshi, A.M.; Harrinson, L.K.; Forrester, K.; Lawrie, S.M.; Johnstone, E.C. Neuropsychological Impairments in People with Schizophrenia or Bipolar Disorder and Their Unaffected Relatives. *British Journal of Psychiatry.* 2005; 186: 378-85.

McKay, A.P.; Tarbuck, A.F.; Shapleske, J.; Makenna, J. Neuropsychological Function in Maniac-Depressive Psychosis: Evidence for Persistent Deficits in Patients with Chronic, Severe Illness. *Br J Psychiatry*. 1995; 167:51-7.

Mendez, M.F.; Adams, N. L.; Lewandowski, K.S. Neurobehavioral Changes Associated with Caudate Lesions. *Neurology*. 1989; 39(3):349-54.

Miklowitz, D.J. Longitudinal Outcome and Medication Noncompliance among Manic Patients with and without Mood-Incongruent Psychotic Feature. *J Nerv Ment Dis*. 1992; 180(11):703-11.

Miller, W.R. Psychological Deficit in Depression. *Psychological Bulletin*. 1975; p. 238-260.

Mojtabai, R.; Bromet, E.J.; Harvey, E.J.; Philip, D.; Carlson, G.A.; Craig, T.J.; Fennig, S. Neuropsychological Differences Between First Admission Schizophrenia and Psychotic Affective Disorders. *Am. J. Psychiatry*. 2000; 157: 1453 - 60.

Monks, P.J.; Thompson, J.M.; Bullmore, E.T.; Suckling, J.; Brammer, M.J.; Williams, S.C.; Simmons, A.; Giles, N.; Lloyd, A.J.; Harrison, C.L.; Seal, M. Murray, R.M.; Ferrier, I.N.; Young, A.H.; Curtis, V.A. A Functional MRI Study of Working Memory Task in Euthymic Bipolar Disorder: Evidence for Task-Specific Dysfunction. *Bipolar Disord*. 2004; 6 (6):550-64.

Moreno, R.A.; Moreno, D. H. Transtornos do Humor, IN: Louzã Neto, M.; Motta, T.; Wang, Y.P.; Elkis, H. (orgs.) *Psiquiatria Básica*. Porto Alegre, Artes Médicas, 1993.

Morice, R. Cognitive Inflexibility and Pre-Frontal Dysfunction in Schizophrenia and Mania. *Br J Psychiatry*. 1990; 157:50-4.

Murphy, F.C.; Sahakian, B.J.; Rubinsztein, J.S.; Michael, A.; Rogers, R.D.; Robbins, T.W.; Paykel, E.S. Emotional Bias and Inhibitory Control Processes in Mania and Depression. *Psychol Med*. 1999; 29:1307-21.

Murphy, F.C.; Rubinsztein, J.S.; Michael, A.; Rogers, R.D.; Robbins, T.W.; Paykel, E.S.; Sahakian, B.J. Decision Making Cognition in Mania and Depression. *Psychol Med*. 2001; 31:679-93.

Murphy, F.C.; Sahakian, B.J. Neuropsychology of Bipolar Disorder. *Br J Psychiatry*. 2001; 178:120-7.

Organização Mundial de Saúde. *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993. p.108-29.

Paradiso, S.; Lamberty, G.J.; Garvey, M.J.; Robinson, R.G. Cognitive Impairment in the Euthymic Phase of Chronic Unipolar Depression. *J Nerv Ment Dis*. 1997; 185:748-54.

Perris, C. A Study of Bipolar (Manic-Depressive) and Unipolar Recurrent Depressive Psychoses. *Acta Psych. Scand.* 1966; 42 (Suppl.194): 1 – 89.

Perugi, G.; Akiskal, H.S.; Micheli, C.; Musetti, L.; Paiano, A.; Quilici, C.; Rossi, L.; Cassano, G.B. Clinical Subtypes of Bipolar Mixed States: Validating a Broader European Definition in 143 Cases. *J Affect Disord.* 1997; 43 (3):169-80.

Purcell, R.; Maruff, P.; Kyrios, M.; Pantelis, C. Neuropsychological Function in Young Patients with Unipolar Major Depression. *Psychological Medicine.* 1997; p.1277-1285.

Rajkowska, G. Postmortem Studies in Mood Disorders Indicate Altered Numbers of Neurons in Glial Cells. *Biol Psychiatry.* 2000; 48:766-77.

Rauch, S. L.; Savage, C. R. Neuroimagem e Neuropsicologia do Estriado: Transpondo a Ciência Básica e a Prática Clínica. In: Miguel, E. C.; Rauch, S. L.; Leckman, J. F. *Neuropsiquiatria dos Gânglios da Base.* São Paulo: Editora Lemos; 1998. p. 81- 115.

Reinares, M.; Martínez-Arán, A.; Colom, F.; Benabarre, A.; Salamero, M.; Vieta, E. Long-Term Effects of the Treatment with Risperidone versus Conventional Neuroleptics on the Neuropsychological Performance of Euthymic Bipolar Patients, *Actas Esp. Psiquiatr.* 2000; 28:231-8.

Rey, A. *Figuras Complexas de Rey: Teste de cópia e de reprodução de memória de figuras Geométricas Complexas. Manual*. Revisão técnica e tradução de Terezinha Rey e Lucia Cristina Fleury Franco; adaptação brasileira de Margareth da Silva Oliveira. São Paulo: Casa do Psicólogo; 1998-1999.

Rogers, R.D.; Everitt, B.J.; Baldacchino, A.; Blackshaw, A.J.; Swainson, R.; Wynne, K. Dissociable Deficits in the Decision Making Cognition of Chronic Amphetamine Abusers, Opiate Abusers, Patients with Focal Damage to Prefrontal Cortex, and Tryptophan-Depleted Normal Volunteers: Evidence for Monoaminergic Mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 20:322-39.

Rossi, A.; Arduini, L.; Stratta, P.; Daneluzzo, E.; Rinaldi, O. Cognitive Function in Euthymic Bipolar Patients, Schizophrenics and Controls. In: APA 2001: *Annual Meeting, American Psychiatric Association*. 2001, *Abstracts-* NR61.

Rubinsztein, J.S.; Michael, A.; Paykel, E.S.; Sahakian, B.J. Cognitive Impairment in Remission in Bipolar Affective Disorder. *Psychol Med*. 2000; 30:1025-36.

Rubinsztein, J.S.; Fletcher, P.C.; Rogers, R.D.; Ho, L.W.; Aigbirhio, F.I.; Paykel, E.S.; Robbins, T.W.; Sahakian, B.J. Decision-Making in Mania: a PET Study. *Brain*. 2001; 124:2550-63.

Saboya, E.; Franco, C.A.; Mattos, P. Relações entre Processos Cognitivos nas Funções Executivas. *J. Bras. Psiquiatria*. 2002; 51(2):91-100.

Salthouse, T.A.; Atkinson, T.M.; Berish, D.E. Executive functioning as a Potential Mediator of Age-related Cognitive Decline in Normal Adults. *J Exp Psychol Gen.* 2003; 132 (4):566-94.

Salthouse, T.A. Relations Between Cognitive Abilities and Measures of Executive Functioning. *Neuropsychology.* 2005; 19(4):532-545.

Savage, C.R.; Baer, L.; Keuthen, N.J.; Brown, H.D.; Rauch, S.L.; Jenike, M.A. Organizational Strategies Mediate Non-Verbal Memory Impairment in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry.* 1999; 45:905-16.

Savage, C.R.; Deckersbach, T.; Wilhelm, S.; Rauch, S.L.; Baer, L.; Reid, T.; Jenike, M.A. Strategic Processing and Episodic Memory Impairment in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuropsychology.* 2000; 14:141-51.

Sax, K.W. ; Strakowisi, S.M. ; Mc Elroy, S.L. ; Keck, P.E. ; West, S.A. Attention and Formal Thought Disorder in Mixed and Pure Mania. *Biol. Psychiatry.* 1995; 37: 420 – 423.

Sax, K.W. ; Strakowisi, S.M. ; Zimmerman, M.E. ; Delbello, M.P., Keck Jr, P.E. ; Hawkins, J.M. Frontosubcortical Neuroanatomy and the Continuous Performance Test in Mania. *Am. J. Psychiatry.* 1999; 156: 139 – 41.

Schwartzmann, A.; Lafer, B. Diagnóstico e Tratamento dos Estados Mistos. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2004; 26 (Supl):7-11.

Scott, J.; Stanton, B.; Garland, A.; Ferrier, I.N. Cognitive Vulnerability in Patients with Bipolar Disorder. *Psychol Med.* 2000; 30:467-72.

Shallice, T. Specific Impairments of Planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1982; 298: 199-209.

Silverstone, T.; Hunt, N. Symptoms and Assessment of Mania. In: PAYKEL, E.S. *Handbook of Affective Disorders.* London: The Guilford Press; 1992. p.15-24.

Souza, R.O.; Ignacio, F.A.; Cunha, F.C.R.; Oliveira, D.L.G.; Moll, J. Contribuição à Neuropsicologia do Comportamento Executivo. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001; 59 (3): 526-31.

Spree, O.; Strauss, E. *A Compendium of Neuropsychological Tests.* New York: Oxford University Press; 1998a. p.213-8: Stroop Test.

Spree, O.; Strauss, E. *A Compendium of Neuropsychological Tests.* New York: Oxford University Press; 1998b. p.533-47: Trail Making Test.

Spreen, O.; Strauss, E. *A Compendium of Neuropsychological Tests*. New York: Oxford University Press; 1998c. p.447-64: Controlled Oral Word Association (FAS).

Spreen, O.; Strauss, E. *A Compendium of Neuropsychological Tests*. New York: Oxford University Press; 1998d. p.219-21: Wisconsin Card Sorting Test.

Sternberg, R.J. *Psicologia Cognitiva*. Porto Alegre: ArtMed Editora; 2000. p. 77 – 108.

Stip, E.; Dufresne, J.; Lussier, I.; Yatham, L. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Effects of Lithium on Cognition in Healthy Subjects: Mild and Selective Effects on Learning. *J Affect Disord*. 2000; 60:147-57.

Stuss, D.T. ; Benson, D. F. *The Frontal Lobes*. New York: Raven Press Book; 1986.

Sweeney, J.A.; Kmiec, J.A.; Kupfer, D.J. Neuropsychologic Impairments in Bipolar and Unipolar Mood Disorders on the CANTAB Neurocognitive Battery. *Biol Psychiatry*. 2000; 48:674-85.

Tarback, A. F.; Paykel, E.S. Effects of Major Depression on the Cognitive Function of Younger and Older Subjects. *Psychological Medicine*. 1995. p. 285-296.

Tham, A.; Engelbrektsen, K.; Mathé, A.A.; Johnson, L.; Olsson, E.; Alberg-Wistedt, A. Impaired Neuropsychological Performance in Euthymic Patients With Recurring Mood Disorders. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58 (1):26-9.

Tohen, M.; Waternaux, C.M.; Tsuang, M.T.; Hunt, A.T. Four-Year Follow-up of Twenty-four First-Episode Manic-Patients. *J Affect Disord*. 1990; 19 (2):79-86.

Tohen, M.; Hennen, J.; Zarate Jr, C.M.; Baldessarine, R.J.; Strakwski, S.M.; Stoll, A.L.; Faedda, G.L.; Suppes, T.; Gebre-Medhin, P.; Cohen, B.M. Two-Year Syndromal and Functional Recovery in 219 Cases of First-Episode Major Affective Disorder with Psychotic Features. *Am J Psychiatry*. 2000; 157 (2):220-8.

Van Gorp, W.G.; Altshuler, L.; Theberge, D.C.; Wilkins, J.; Dixon, W. Cognitive Impairment in Euthymic Bipolar Patients with and without Prior Alcohol Dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55:41-6.

Van Gorp, W.G.; Altshuler, L.; Theberge, D.C.; Mintz, J. Declarative and Procedural Memory in Bipolar Disorder. *Biol. Psychiatry*. 1999; 46: 524-531.

Wang, Y.P. Aspectos Históricos da Doença Maníaco Depressiva. In: Moreno, R.A.; Moreno, D.H. *Transtorno Bipolar do Humor*. São Paulo: Lemos Editorial; 2002. p.11-38.

Wechsler, D. *Wechsler Adult Intelligence Scale*. San Antonio, Psychological Corporation, 1981.

Wechsler, D. *Wechsler Memory Scale – Third Edition (WMS-III)*. San Antonio: The Psychological Corporation / Harcourt Brace & Company; 1997a.

Wechsler, D. *Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition (WMS-III)*. San Antonio: The Psychological Corporation / Harcourt Brace & Company; 1997b.

Wechsler, D. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)*. San Antonio: The Psychological Corporation / Harcourt Brace & Company; 1999.

Weissman, M.M.; Wickramaratne, P.; Adams, P.; Wolk, S.; Verdeli, H.; Olfson, M. Brief Screening for Family Psychiatric History: The Family History Screen. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57 (7):675-82.

Wilder-Willis, K.E.; Sax, K.W.; Rosemberg, H.L.; Fleck, D.E.; Shear, P.K.; Strakowski, S.M. Persistent Attentional Dysfunction in Remitted Bipolar Disorder. *Bipolar Disord*. 2001; 3:58-62.

Wilson, B.A. *Case Studies in Neuropsychological Rehabilitation*. New York: Oxford University Press; 1999. p.3-24.

Young, R.C.; Biggs, J.T.; Ziegler, V.E.; Meyer, D.A. A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity. *Br J Psychiatr.* 1978; 133:429-35.

Zalla, T.; Joyce, C.; Szöke, A.; Schürhoff, F.; Pillon, B.; Komano, O.; Perez-Diaz, F.; Bellivier, F.; Alter, C.; Dubois, B.; Rouillon, F.; Houde, O.; Leboyer, M. Executive Dysfunctions as potential Markers of Familial Vulnerability to Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Psychiatry Research.* 2004; 121: 207- 17.

Zubieta, J.K.; Huguelet, P.; O'Neil, R.L.; Giordani, B.J. Cognitive Function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res.* 2001;102:9-20.